29e ANNÉE
Nos 50-51

16-23 Décembre
1939

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondateur : A. GILBERT



Conditions d'abonnement : Voir face page VII

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, Éditeurs
19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS
DANTON : 96-02 — 96-03.

Prix du Numéro : 3 fr. 50

et pendant les hostilités : 4, boulevard de Sévigné, SAINT-BRIEUC (Côtes-du-Nord)

Toute demande de changement d'adresse doit être accompagnée de 1 franc en timbres-poste.

AVIS

ABONNEMENTS ET RÉABONNEMENTS POUR 1940

FRANCE ET COLONIES : **60 francs** (frais de poste actuels inclus).

Nous engageons vivement nos abonnés à nous remettre dès à présent leur abonnement pour 1940.

Le procédé le plus simple et le plus économique est de nous faire adresser un chèque postal (J.-B. BAILLIÈRE ET FILS. Compte chèques postaux Paris 202 ou Rennes 30 986). **Le chèque postal peut être utilisé par les abonnés n'ayant pas de compte aux chèques postaux.**

Les abonnés dont l'abonnement finit en cours d'année peuvent, à leur choix, nous adresser leur renouvellement dès à présent ou l'effectuer en temps opportun.

A DÉTACHER

à MM. J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, PARIS, 6e.

FRANCE ET COLONIES. — et pendant les hostilités, 4, boulevard Sévigné, à Saint-Brieuc. — PARIS MÉDICAL.

________________ *le* ________________ *1939*

Je vous remets sous ce pli

la valeur de { **soixante francs français** } { *en billets de banque* / *en chèque* }

montant de **mon abonnement à PARIS MÉDICAL pour 1940** (Directeur : Pr CARNOT)

SIGNATURE — NOM ET ADRESSE (très lisibles)

A DÉTACHER

BELGIQUE ET LUXEMBOURG

à MM. J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, PARIS, 6e.

BELGIQUE et LUXEMBOURG. — et pendant les hostilités, 4, boulevard Sévigné, Saint-Brieuc. — PARIS MÉDICAL.

________________ *le* ________________ *1939*

Je vous remets sous ce pli

la valeur de { **quatre-vingt dix francs français.** *En raison des nécessités imposées, le règlement doit être fait en dollars sur la base de* **38 fr.** *le dollar, soit* **2 dollars 40.** } { *en billets de banque* / *en chèque* }

montant de **mon abonnement à PARIS MÉDICAL pour 1940** (Directeur : Pr CARNOT)

SIGNATURE — NOM ET ADRESSE (très lisibles)

ÉTRANGER — TARIF No 1. — PAYS ACCORDANT A LA FRANCE UN TARIF POSTAL RÉDUIT

Albanie, Arabie saoudite, Argentine, Brésil, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Congo Belge, Costa-Rica, Cuba, Dominicaine (Rép.), Égypte, Équateur, Espagne, Esthonie, Éthiopie, Finlande, Grèce, Guatémala, Guyane néerlandaise, Nedjd et dépendances, Haïti, Hedjaz, Hollande, Honduras, Hongrie, Irak, Italie, Lettonie, Liberia, Lithuanie, Luxembourg, Maroc (zone espagnole), Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perse, Portugal, Roumanie, San Salvador, Siam, Suisse, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, l'U. R. S. S., Uruguay, Venezuela, Yougoslavie.......... **120 francs français**

En raison des nécessités imposées, le règlement doit être fait en dollars sur la base de **38 fr.** *le dollar, soit* **3 dollars 20.**

TARIF No 2. — Tous les autres pays que ceux mentionnés pour le tarif no 1.......... **150 francs français.**

En raison des nécessités imposées, le règlement doit être fait en dollars sur la base de **38 fr.** *le dollar, soit* **4 dollars.**

En cas de règlement de l'abonnement en billets de banque américains, anglais, hollandais, suisses, tenir compte du change au jour de l'envoi, nous réservant de réclamer la perte au change, si le change a baissé lors de la réception.

Les tarifs d'abonnements sont variables pour chaque pays d'après les conventions postales existantes, *Tarif no 1* (pays ayant accordé une réduction de 50 p. 100 sur les affranchissements postaux pour les périodiques français) ; — *Tarif no 2* (autres pays pour lesquels les affranchissements postaux sont à plein tarif).

A DÉTACHER

à MM. J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, PARIS, 6e.

ÉTRANGER. — et pendant les hostilités, 4, boulevard Sévigné, Saint-Brieuc. — PARIS MÉDICAL.

________________ *le* ________________ *1939*

Je vous remets sous ce pli

la valeur en { **billets de banque** / **un chèque** } { ______ **florins hollandais** ______ / ______ **dollars** ______ **fr. suisses** / ______ **shillings** ______ }

montant de **mon abonnement à PARIS MÉDICAL pour 1940** (Directeur : Pr CARNOT)

SIGNATURE — NOM ET ADRESSE (très lisibles) ________________

PARIS MÉDICAL

CXIII

PARIS MÉDICAL

PARIS MÉDICAL paraît tous les samedis (depuis le 1er décembre 1910). Les abonnements partent du 1er de chaque mois.

Paris, France et Colonies : 60 francs (frais de poste actuels inclus). En cas d'augmentation des frais de poste, cette augmentation sera réclamée aux abonnés.

Belgique et Luxembourg (frais de poste compris) : **90 francs français.**

TARIF n° 1. — Pays accordant à la France un tarif postal réduit : Albanie, Allemagne, Argentine, Autriche, Bolivie, Brésil, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Costa-Rica, Cuba, Dominicaine (Rép.), Égypte, Équateur, Espagne, Esthonie, Éthiopie, Finlande, Grèce, Guatémala, Haïti, Hedjaz, Hollande, Honduras, Hongrie, Lettonie, Libéria, Lithuanie, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perse, Pologne, Portugal, Roumanie, San-Salvador, Serbie, Siam, Suisse, Tchécoslovaquie, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, U. R. S. S., Uruguay, Vatican (États du), Vénézuéla, Yougoslavie :

120 francs français ou l'équivalent en dollars, en livres sterling ou en francs suisses.

TARIF n° 2. — Pays n'accordant à la France aucune réduction sur les tarifs postaux : Tous les pays autres que ceux mentionnés pour le tarif n° 1 : **150 francs français** ou l'équivalent **en dollars, en livres sterling ou en francs suisses.**

Adresser le **montant des abonnements à la librairie J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, à Paris.** On peut s'abonner chez tous les libraires et à tous les bureaux de poste.

Le premier numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr. 50).

Le troisième numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr.).

Tous les autres numéros (Prix : 1 fr. le numéro. Franco : 1 fr. 50).

ORDRE DE PUBLICATION DES NUMÉROS SPÉCIAUX. POUR 1939.

7 Janvier.... — Tuberculose (direction de LEREBOULLET).

21 Janvier.... — Dermatologie (direction de MILIAN).

4 Février ... — Radiologie (direction de DOGNON).

18 Février ... — Maladies de l'appareil respiratoire (direction de JEAN LEREBOULLET).

4 Mars ..... — Syphiligraphie (direction de MILIAN).

18 Mars...... — Cancer (direction de LAVEDAN).

1er Avril..... — Gastro-entérologie (direction de CARNOT).

15 Avril...... — Eaux minérales, climatologie, physiothérapie (direction de RATHERY).

6 Mai ...... — Maladies du cœur et des vaisseaux (direction de HARVIER).

20 Mai ...... — Maladies du foie et du pancréas (direction de CARNOT).

3 Juin ..... — Maladies infectieuses (direction de DOPTER).

17 Juin ..... — Pathologie ostéo-articulaire et chirurgie infantile (direction de MOUCHET).

1er Juillet..... — Maladies de la nutrition, endocrinologie (direction de RATHERY).

15 Juillet..... — Maladies du sang (direction de HARVIER).

2 Septembre. — Ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie (direction de GRÉGOIRE).

16 Septembre. — Médicaments et pharmacologie (direction de TIFFENEAU).

7-14 Octobre... — Maladies nerveuses (direction de BAUDOUIN).

4-11 Novembre. — Maladies des reins (direction de RATHERY).

2-9 Décembre. — Maladies des enfants (direction de LEREBOULLET).

Il nous reste encore quelques années, de **1911 à 1939**, au prix de **70 francs** chaque.
(15 % en sus pour le port.)

Imp. CRÉTÉ. — CORBEIL.

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondateur : A. GILBERT

JBBF

1939

Partie Médicale

CXIII

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, Éditeurs

19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome CXIII)

Juillet 1939 à Décembre 1939

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN 1939

OBÉSITÉ - MAIGREUR - HYPOPHYSE ET MÉTABOLISME DES GRAISSES

PAR

F. RATHERY et **J. TURIAF**

Professeur de clinique thérapeutique médicale, Membre de l'Académie de médecine.

Chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris.

L'obésité.

Le problème entre tous délicat de l'étiologie et de la pathogénie de l'obésité continue, en raison de sa complexité, à susciter de nombreux travaux.

Les progrès réalisés dans la connaissance des différents métabolismes et des sécrétions hormonales n'ont pas permis jusqu'ici de sensationnelles acquisitions ni dans le domaine du mécanisme intime des troubles qui conditionnent le syndrome, ni dans celui de son traitement. L'un de nous, dans de multiples publications, parues dans ces quinze dernières années, a montré la diversité des perturbations métaboliques et le polymorphisme des facteurs ou conditions endogènes ou exogènes qui interviennent dans la genèse de l'obésité, qu'elle frappe l'adulte ou l'enfant. Notre conception première ne s'est guère modifiée, et nous continuons à enseigner que, si les sanctions thérapeutiques en matière d'obésité doivent être guidées par des règles précises, celles-ci ne peuvent être appliquées avec succès qu'en fonction des données tirées de l'étude approfondie de chaque cas clinique. Il n'existe pas, autrement dit, un traitement de l'obésité, mais un traitement des obèses.

Dans une étude récente à propos du mécanisme de l'obésité, Adalar de Beznak (1) admet que le processus physiologique qui aboutit à l'obésité réside dans une « altération du mécanisme chimique qui règle le poids du corps et la composition chimique des tissus ». Selon cet auteur, le système régulateur qu'il invoque comme étant à la base de sa conception peut être déréglé par une affection du système nerveux, en particulier par des lésions du diencéphale dans la région de l'hypothalamus, par des affections des glandes endocrines, par l'altération secondaire des cellules auxquelles est dévolu le rôle d'emmagasiner les graisses. Il conçoit de la même manière le mécanisme de l'obésité due à la suralimentation, qui tend à briser la résistance du système régulateur. Pour si séduisante que paraisse une telle conception, sa réalité ne semble pas évidente. Malgré les nombreux travaux que cite Adalar de Beznak dans son texte, la preuve du système régulateur qu'il situe à la base même de sa théorie reste à faire presque entièrement.

W. Liberson (2), dans un ouvrage qu'il intitule *Obésité et Métabolisme*, analyse les modifications du métabolisme de base chez les obèses. Son expérience est riche de 688 cas d'obésité féminine qu'il a étudiés en tenant compte de l'indice d'obésité établi par l'un de nous et Plantefol. L'auteur croit être en mesure d'affirmer que le métabolisme de base présente, chez les sujets qu'il a observés, la même moyenne et les mêmes écarts individuels que chez les individus normaux quel que soit l'indice d'obésité. Il admet que le métabolisme de base se modifie avec l'âge, mais que sa valeur est indépendante de la température ambiante. Selon lui, les courbes de fréquence du métabolisme de base concernant les femmes obèses et les femmes à gabarit normal sont absolument comparables. Il conclut que le métabolisme de base ne peut être réellement modifié que par des affections dont le diagnostic est habituellement facile, et non par des troubles endrocriniens légers.

Obésité et métabolisme glucidique. — Les rapports qui unissent l'obésité et le diabète sont encore diversement conçus et interprétés par les auteurs. H.-R. Rony (3) rappelle que la grande fréquence de l'obésité chez les diabétiques a permis à certains de supposer qu'il existe des liens étroits entre les deux affections. Suivant une opinion assez répandue, l'obésité engendrerait une manière de prédisposition au diabète, et, si elle s'accompagne d'une diminution de la tolérance aux sucres, elle réalise un état de « prédiabète ». Rony n'admet pas cette conception.

Ayant étudié et observé pendant un à neuf ans 20 cas d'obésité avec diminution du coefficient d'assimilation hydrocarbonée, il ne constata jamais de transformation en diabète vrai. Il en déduit que la faible tolérance aux sucres de certains obèses ne diffère pas du même trouble métabolique observé dans d'autres circonstances.

Le cœur et la circulation des obèses. —

(1) ADALAR DE BEZNAK, Nouvelles recherches expérimentales sur l'obésité (*Presse médicale*, 25 juin 1938, p. 996).

(2) W. LIBERSON, *Cons. nat. des Arts et Métiers*, Paris 1937.

(3) H.-R. RONY, *Endocrinology*, n° 2, 1937.

Hochrein (1) schématise comme suit les principaux facteurs qui modifient le système circulatoire des obèses: *a.* l'*adipose abdominale*, en raison de l'ascension diaphragmatique qu'elle conditionne, provoque la déviation et la torsion de l'axe du cœur ; *b.* la *surcharge graisseuse*, par la gêne de la circulation périphérique qu'elle entraîne ; *c* l'*augmentation du volume et du poids*, du fait qu'elle accroît les besoins circulatoires.

L'auteur insiste encore sur l'absence habituelle d'hypertrophie cardiaque chez les obèses, dont le myocarde, par contre, est fréquemment altéré. Ainsi la défaillance cardiaque est donc facilitée en raison du surcroît d'effort réclamé à ce cœur déjà altéré et gêné dans son fonctionnement. Il schématise en deux phases évolutives l'asystolie des obèses. Une première période caractérisée par de l'hypotension, à laquelle succèdent après quarante ans de l'hypertension artérielle et les manifestations habituelles de l'asystolie.

Pierry, Cordier, Enselme et Mlle Nuiry (2) admettent, à la suite des recherches qu'ils ont faites, que chez l'obèse non hypertendu le débit cardiaque litre-minute augmente de telle sorte que le rapport débit cardiaque-surface corporelle reste normal malgré l'augmentation assez importante de la surface corporelle des obèses.

L. Gaillard (3) insiste sur l'intérêt primordial que présente l'étude des troubles cardio-vasculaires chez les obèses. Il souligne un certain nombre de faits cliniques, de même que des déductions pratiques dans le choix de la médication antipléthorique et tonicardiaque.

Obésité et traumatisme. — Justin-L. Greene (4) rapporte 8 observations d'obésité post-traumatique et admet la possibilité de l'étiologie traumatique du syndrome adiposo-génital de Babinski-Frœlich. Dans un cas où la vérification anatomique put être pratiquée, et dans lequel le traumatisme consistait en une lésion de la tige de l'hypophyse par balle, l'auteur constata d'importantes lésions de sclérose du lobe postérieur de l'hypophyse.

Yves Kermorgant (5) publie l'observation d'un syndrome adiposo-génital apparu chez une jeune fille à la suite d'une fracture du crâne résultant d'un choc céphalique violent dans un accident d'automobile.

Le syndrome adiposo-génital et l'obésité infantile. — Cette curieuse maladie, décrite par Babinski en 1900, puis par Frœlich en 1901, continue d'intéresser les auteurs à cause de l'imprécision qui entoure aujourd'hui encore son mécanisme, de l'incertitude de son traitement et de son pronostic.

L. Cornil (6), lui consacre une monographie dans laquelle il croit devoir signaler que les auteurs n'ont pas encore suffisamment insisté sur la différence qu'il faut à son avis établir « entre le syndrome adiposo-génital classique correspondant à une altération lésionnelle du système diencéphalique et hypophysaire, et les dystrophies adiposo-génitales de croissance dans lesquelles le trouble fonctionnel fondamental semble être le retard de développement des organes génitaux conditionné parfois à des causes mécaniques (cryptorchidie) ».

L'auteur passe en revue les différentes étiologies du syndrome et en fait l'étude clinique, biologique et anatomo-pathogénique. C'est à ce dernier chapitre de son article que L. Cornil consacre son principal effort. Il admet, avec la majorité des auteurs d'ailleurs, que l'adiposité du syndrome semble due surtout au trouble hypophysaire capable d'entraîner à la fois la perturbation du métabolisme des graisses et la dystrophie des organes génitaux. Mais c'est à la lésion du tuber néanmoins qu'il attribue le rôle principal dans la création du syndrome génital.

Les avis sont d'ailleurs très partagés quant au rôle exact des altérations hypophysaires dans les obésités de la puberté.

P. Rohmer et Mlle Young (7), se basant sur l'étude de 27 cas d'obésité pubertaire, nient l'existence de rapports entre l'hypofonctionnement hypophysaire et l'obésité de la puberté.

Marquézy (8) admet que, chez les obèses hypothyroïdiens, il peut exister de l'hyperpituitarisme et chez les obèses simples les attributs habituels d'un fonctionnement hypophysaire normal. Il étaye son opinion par les dosages effectués par Aron dans les urines des 10 malades qu'il a observés.

E. Lesné (9) distingue, du point de vue clinique, trois types d'obésité pubertaire : 1° un syndrome adiposo-génital vrai ; 2° une obésité avec hypothyroïdie ; 3° une obésité prépuber-

(1) HOCHREIN, *Münch. Med. Woch.*, 18 septembre 1936, p. 1548.

(2) PIERRY, CORDIER, ENSELME et Mlle NUIRY, Recherches sur les échanges respiratoires et le débit cardiaque. Le cœur des obèses (*Soc. méd. de Lyon*, 23 mai 1937).

(3) L. GAILLARD, Le cœur des obèses (*Paris médical*, 19 novembre 1938, p. 322).

(4) J.-L. GREENE, *Soc. de méd. légale de France*, 14 février 1938.

(5) Y. KERMORGANT, Un cas d'obésité d'origine traumatique (*Soc. de méd. légale de France*, 17 avril 1937).

(6) L. CORNIL, La dystrophie adiposo-génitale (*Le Monde médical*, 15 septembre 1938, p. 729).

(7) P. ROHMER et Mlle YOUNG, Fonctions de l'antéhypophyse et de la thyroïde dans l'obésité de la puberté (*Soc. de péd.*, 6 juillet 1937).

(8) MARQUÉZY, *Soc. de pédiatrie*, 6 juillet 1937.

(9) E. LESNÉ, *Soc. de pédiatrie*, 6 juillet 1937.

taire qui représente la variété la plus fréquente, et qui guérit spontanément avec le régime au moment de la poussée pubertaire.

Bize (1) classe les obésités pubertaires en obésité pubertaire simple, obésité avec modifications de l'appareil génital, obésité avec hirsutisme se rapprochant du syndrome de Cushing.

P. Giraud (2) soutient que de nombreux syndromes d'obésités infantiles reconnaissent une origine diencéphalique même lorsqu'elles ne s'accompagnent pas d'hypogénitalisme. De telles obésités pourraient, pour cet auteur, se manifester dès la naissance.

L'hérédo-syphilis, les traumatismes obstétricaux seraient habituellement à l'origine des altérations diencéphaliques. Les thérapeutiques endocriniennes et surtout l'opothérapie thyroïdienne seraient inefficaces.

Selon Nobécourt (3), qui l'envisage dans un article dont le fond repose sur l'étude d'une série d'observations de jeunes enfants des deux sexes au voisinage de la puberté, l'évolution des phénomènes pubertaires ne diffère guère chez les enfants obèses et chez les enfants qui ne sont pas frappés d'adiposité.

Son opinion, dit-il, à ce propos, n'a pas varié depuis 1931, quand, avec un de ses collaborateurs, il écrivait : « L'obésité et l'insuffisance sexuelle peuvent être intriquées, elles ne sont pas subordonnées: »

C'est à ce point de vue que se rallie aussi son élève Briskas (4).

P. Hesme et J. Hirtz (5) ont publié les observations de 4 enfants atteints d'un syndrome adiposo-génital associé à une dégénérescence rétinienne (maladie de Laurence-Bardet-Bieldt).

Ils rappellent, dans leur publication, les signes cardinaux du syndrome : obésité monstrueuse du type cérébral, hypoplasie génitale, lésions marquées de dégénérescence rétinienne. Chez leurs malades, il existait des troubles de la série hypophysaire et infundibulo-tubérienne, qui sont d'ailleurs habituellement notés dans cette maladie. Ils admettent qu'il s'agit de malformations congénitales qui héréditairement se transmettent suivant le mode mendélien récessif. Ils soulignent enfin l'amélioration remarquable obtenue dans un de leurs cas grâce à l'opothérapie antéhypophysaire.

(1) Bize, *Soc. de pédiatrie*, 6 juillet 1937.

(2) P. Giraud, *Soc. méd. de Marseille*, 26 mai 1937.

(3) P. Nobécourt, Obésité et puberté, *Presse médicale*, 23 mars 1938, p. 449).

(4) S.-B. Briskas, Les obésités de l'enfant (*Progrès médical*, 16 janvier 1937).

(5) P. Hesme et G. Hirtz (Bordeaux), Maladie de Laurence-Bardet-Bieldt (*Ier Congrès de la Soc. franç. d'ophtalm.*, 1937).

Les obésités localisées. — Depuis que Cushing a isolé son syndrome, les cas publiés deviennent de plus en plus nombreux.

Au stade séméiologique et clinique de la maladie nouvelle a succédé celui de son étude histologique, d'ailleurs magistralement précisé par Cushing dès ses premières publications. L'obésité, qui constitue un des principaux attributs cliniques du syndrome, est habituellement rattachée à un trouble du métabolisme des graisses en rapport avec les altérations antéhypophysaires sous la dépendance de l'adénome basophile.

E. Apfelbaum et S. Chodkowska (6), étudiant en détail un cas de maladie de Cushing qu'ils ont observé, admettent que l'adiposité, comme l'insuffisance de la production des prolans, relève d'une perturbation hypophyso-surrénalienne.

David-H. Kling (7) a analysé 112 observations de malades affectés d'adipose douloureuse juxta-articulaire. Il fait, à propos de son étude, les remarques suivantes :

Il s'agit le plus souvent de femmes aux environs de la ménopause. L'articulation intéressée est habituellement le genou (95 p. 100 des cas). L'atteinte est, en règle, bilatérale. Le cou-de-pied et le coude sont les deux autres articulations frappées par la maladie. Il y a, en général, coexistence d'ostéo-arthrite de l'article touché par l'adipose.

Les signes fonctionnels consistent en douleurs péri-articulaires, impression de faiblesse des jointures malades. Associés à ces troubles articulaires, l'auteur a noté la fréquence de la coexistence d'un état variqueux des jambes, du pied plat, de la cyanose périphérique, d'hypertension artérielle.

L'étiologie du syndrome est encore mal élucidée. D.-H. Kling a noté la fréquence dans les antécédents d'opérations pour appendicite, cholécystite et surtout de la castration. Ailleurs il a retrouvé des stigmates nets d'hypofonctionnement glandulaire, surtout des ovaires, de la thyroïde et de l'hypophyse.

Le métabolisme basal est diminué de 33 p. 100 en moyenne de sa valeur normale. L'auteur croit qu'il existe des rapports intimes entre cette affection et la maladie de Dercum, dont elle peut constituer un mode de début. Il souligne enfin les résultats décevants des traitements médicaux, physiothérapiques et chirurgicaux. Dans un cas seulement l'intervention sanglante fut suivie d'une amélioration appréciable.

(6) E. Apfelbaum et S. Chodkowska, *Polke Arch. Med. Wew*, 25 mars 1938, p. 1549.

(7) Dav.-H. Kling, *Archives of Surgery*, 4 avril 1937, p. 599.

J. Decourt (1) a relaté l'observation d'une jeune fille de vingt-deux ans chez laquelle il constata un syndrome basedowien et un état lipodystrophique caractérisé par l'adiposité très accentuée de la moitié inférieure du corps contrastant avec la maigreur de la moitié supérieure.

L'auteur croit interpréter ce cas comme étant un argument en faveur de la conception qui tend à attribuer aux glandes à sécrétion interne des rapports généraux avec les centres neuro-végétatifs des segments correspondants du corps.

Touraine (2) rapporte un cas de syndrome adiposo-génital associé à une maladie de Recklinghausen (neurofibromatose).

Le traitement de l'obésité. — De nombreuses publications ont traité, comme chaque année, de ce chapitre important de l'obésité. Barder (3), Corson (4), Goldenberg (5) lui consacrent leur thèse de doctorat. Savy (6) en fait une étude schématique. Bell, dans sa thèse, G. Pouchet (7) insistent sur les bienfaits du traitement dinitré que, pour notre part, nous estimons dangereux. Hochrein (8), Adalar de Beznak (9), en font la conclusion de leur publication. Selon ce dernier, on ajoutera, aux régimes pauvres en graisse, aux exercices physiques et à la médication opothérapique si elle est de mise, la cure d'aliments riches en vitamines A, D, E, qui sont liposolubles.

Pierry, Enselme et Mathieu (10) admettent que :

1° La cure de Brides-Salins ramène la tension artérielle dans les limites physiologiques ;

2° Cette action thérapeutique s'exerce vis-à-vis de toutes les modalités pathologiques de la tension artérielle ;

3° Ils invoquent deux mécanismes essentiels :

a. Action métabolique supprimant les caractères chimiques communs aux diathèses hypertensive et d'obésité (action surtout due à l'ingestion de l'eau de Brides-Hybord) ;

b. Une action de rééducation vago-sympathique due surtout aux bains carbogazeux de Salins-Moutiers.

M. Sendrail (11), s'inspirant des travaux de M. Redish (Prague), a traité 5 enfants atteints de syndrome adiposo-génital par des injections d'une hormone gonadotrope sérique. Il a obtenu un échec, trois succès partiels, et un succès très net. Il en profite pour admettre que certains syndromes de Babinski-Frœlich peuvent être considérés comme l'expression clinique d'une carence primitive en gonado-stimuline. Une telle conception ne peut être acceptée sans d'expresses réserves en raison de l'imprécision relative qui entoure encore le mécanisme intime de l'hormonothérapie génitale et des multiples facteurs neuro-endocriniens qu'elle semble solliciter.

(1) J. DECOURT, Maladie de Basedow avec troubles ovariens et lipodystrophie (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 novembre 1937).

(2) TOURAINE, *Soc. franç. de derm.*, 1938.

(3) BARDER, *Thèse de Paris*, 1937.

(4) CORSON, *Thèse de Paris*, 1938.

(5) GOLDENBERG, *Thèse de Paris*, 1938.

(6) SAVY, *Presse médicale*, 23 novembre 1938, p. 1789.

(7) POUCHET, *Gaz. des hôp.*, 27 avril 1938, p. 545.

(8) HOCHREIN, *Loc. cit.*

(9) ADALAR DE BEZNAK, *Loc. cit.*

(10) PIERRY, ENSELME et MATHIEU, *Soc. d'hydrol. et de climat. méd. de Paris*, 7 mars 1938.

(11) M. SENDRAIL, Hormonothérapie hypophysaire dans les syndromes adiposo-génitaux masculins (*Soc. de méd., de chir. et de pharm. de Toulouse*, juillet 1937).

La maigreur.

La connaissance du syndrome de Simmonds (1914) a éclairé d'un jour nouveau le chapitre étiologique de nombreux cas de maigreur dont la nature demeurait autrefois souvent mystérieuse.

De nombreux travaux ont été consacrés dans ces dernières années, tant en France qu'à l'étranger, à l'étude du syndrome de Simmonds. L. de Gennes, en 1936, à propos d'une observation qu'il put longuement et minutieusement analyser, en fit une étude remarquable dans une série de publications. Son élève Paingault (12) réunit, dans sa thèse inaugurale, à une description clinique complète du syndrome, quelques données étiologiques et thérapeutiques. Il envisage, en le traitant à fond, le problème des rapports de la maladie de Simmonds et de l'anorexie mentale.

L. Cornil (13) dans une étude critique des deux syndromes liés aux altérations des éléments basophiles de l'hypophyse : maladie de Cushing et syndrome de Simmonds, essaye de les opposer au double point de vue clinique et anatomo-histologique, la pléthore hyperglycémiante de l'adénome basophile d'un côté, la cachexie hypoglycémiante de l'aplasie des cellules basophiles de l'autre. L'auteur, en admettant entre autres arguments l'association possible de lésions de l'hypothalamus dans les deux syndromes, tempère à bon escient la rigueur de son schéma.

De Martel et Guillaume (14) rapportent l'observation d'un enfant de treize ans atteint d'un syndrome de Simmonds apparu après une phase de diabète insipide transitoire. La cachexie avait, trois années durant, résisté aux thérapeutiques médicales habituelles. L'intervention chirurgicale, décidée sur les données de l'examen radiologique, permit l'ablation d'un pseudo-kyste hypophysaire cholestéatomateux. L'acte opératoire fut

(12) PAINGAULT, *Thèse de Paris*, 1937.

(13) L. CORNIL, *Les régulations hormonales* (1 volume, Baillière, 1937).

(14) DE MARTEL et GUILLAUME, *Soc. de neur.*, mars 1938.

bien supporté malgré le mauvais état général de l'enfant, et le syndrome de Simmonds en fut considérablement amélioré.

De Martel, Lhermitte, Guillaume et Ajurriaguerra (1) ont, depuis, publié une nouvelle observation de cachexie hypophysaire.

Stévenin et Gaube (2), envisageant les rapports qui unissent la maladie de Simmonds et l'anorexie mentale, font remarquer que, dans ces dernières années, on a tenté d'intégrer l'anorexie mentale dans le cadre de la maladie de Simmonds et de la considérer comme appartenant à des formes frustes dudit syndrome. Ils n'admettent pas cette opinion. Ils montrent que la cachexie de Simmonds est une affection rare, et que bien des faits cliniques qu'on lui attribue actuellement ne relèvent pas d'une origine hypophysaire. D'ailleurs, si les troubles endocriniens sont fréquents dans l'anorexie mentale, le test hypophysaire d'Aron montre habituellement que l'hypophyse est en hyperfonctionnement et non en hypofonctionnement.

Pour ces auteurs, la distinction entre les deux affections est capitale du point de vue thérapeutique, donc pronostique. Nécessité d'agir par l'opothérapie hypophysaire en cas de maladie de Simmonds, par l'isolement, la réalimentation progressive et la médication des troubles dyspeptiques en cas d'anorexie mentale. L'opothérapie (ovarienne) ne comporte pas une indication d'urgence. Mieux vaut attendre la reprise du poids avant de la mettre en œuvre.

Comby (3), Mollaret et Péron (4), dans des publications récentes, émettent dans l'ensemble des opinions identiques à celles de Stévenin et Gaube.

Le traitement de la maigreur. — Dans une monographie récente que l'un de nous (5) a consacrée à la thérapeutique de la maigreur chez l'adulte, nous avons distingué trois grandes classes de maigreur.

1° *La maigreur par insuffisance d'apport*, dans laquelle il n'existe à la base du syndrome aucun trouble métabolique ; quand celui-ci apparaît, il relève habituellement d'une diététique mal comprise et trop prolongée.

2° *La maigreur due à un excès de destruction ou à un trouble dans la fixation.* Elle s'oppose au type précédent, car à la base du syndrome il existe des troubles pathologiques qu'il faut préciser pour instituer une thérapeutique rationnelle

3° *La maigreur essentielle*, dans laquelle l'état de cachexie plus ou moins prononcé n'est conditionné par aucun trouble pathologique.

Le traitement qu'il convient d'appliquer à chaque cas particulier le sera en fonction du type auquel il appartient, et après avoir bien défini, bien précisé s'il s'agit d'une maigreur s'intégrant dans le deuxième groupe, par exemple la maladie organique, le trouble métabolique qui la conditionne entièrement ou partiellement. C'est dans le but d'expliquer le mécanisme des maigreurs par insuffisance d'apport que nous avons exposé en détail l'étude du jeûne et des perturbations qu'il entraîne, de même que celle de la suralimentation et de la réalimentation. Pour les mêmes raisons, nous avons distingué, dans l'analyse des facteurs responsables, l'*inanition* (alimentation quantitativement insuffisante) de la *carence* (alimentation qualitativement insuffisante).

Dans le même esprit d'analyse des processus intimes des malicences, nous avons envisagé, dans l'étude des maigreurs dues à un excès de destruction ou à un trouble métabolique, les différents agents d'amaigrissement : infections, intoxications, maladies organiques des principaux viscères et leurs principaux méfaits, dont la connaissance guide les indications thérapeutiques.

C'est muni de ces données que nous avons exposé les directives générales dont on doit s'inspirer pour traiter la maigreur.

Deux buts doivent être visés :

1° Diminuer les dépenses ;

2° Favoriser les recettes.

Pour cela, on conseillera :

Le *repos physiologique* bien compris ;

Une *diététique* rationnellement dosée et équilibrée ;

Des *médicaments* : opothérapie hormonale, vitamines, métaux ou métalloïdes en préparations pharmaceutiques (arsenic, fer, phosphore).

La *cure hydrominérale* (Forges-les-Eaux, Néris, La Bourboule, Bussang, Pougues, Divonne), suivant le type de malicence et les affections organiques qu'aura précisées l'exploration clinique ;

La *psychothérapie* enfin, dont on ne doit pas méconnaître les heureux effets.

H. Roger, J. Paillas et J. Vague (6) rapportent un cas de maigreur à installation rapide (perte du tiers de son poids) qui, grâce à des injections d'extrait d'anté-hypophyse, engraissa de 30 à 40 kilogrammes en deux mois.

De pareils résultats ont été signalés par de

(1) De Martel, Lhermitte, Guillaume et Ajurriaguerra, *Soc. de neur.*, 7 juillet 1938.

(2) Stévenin et Gaube, Maladie de Simmonds et anorexie mentale (*Monde médical*, 15 avril 1938).

(3) Comby, Maladie de Simmonds et anorexie mentale (*Arch. de méd. enf.*, octobre 1938).

(4) P. Mollaret et N. Péron, Anorexie mentale grave (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 décembre 1938).

(5) F. Rathery, *Thérapeutique de la maigreur* (1 vol., J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1938).

(6) H. Roger, J. Paillas et J. Vague, *Soc. de méd. de Marseille*, 26 mai 1937.

nombreux auteurs non seulement dans les cachexies de Simmonds, mais dans la maigreur du type Bickel (1), à laquelle les auteurs assimilent le cas qu'ils ont étudié.

Dans l'étude qu'ils ont consacrée à l'influence des sels de testostérone sur le développement et la croissance, E. Lesné, C. Launay et R. Rogé (2) signalent les résultats très nets qu'ils ont obtenus chez les enfants affectés de syndrome adiposogénital. Dans tous les cas, ils ont constaté la disparition de la graisse mammaire, l'effacement et l'amaigrissement des hanches, la disparition de l'adipose sus-pubienne et sous-ombilicale, l'amaigrissement du visage.

Physiopathologie expérimentale. Hypophyse et hypothalamus.

Les relations qui unissent l'hypophyse et l'hypothalamus sont depuis longtemps admises. Il reste à préciser le comment de leurs rapports et le rôle exact dévolu à chacun dans les différentes sécrétions hormonales et les divers métabolismes.

Dans son remarquable rapport des Journées médicales de Paris 1937, Cl. Vincent (3), envisage le problème, mais il n'apporte aucun argument décisif permettant d'affirmer sans appel l'activité hormonale de l'hypothalamus sans le concours de l'hypophyse. Oliviera et J.-B. de Silva (4) admettent que, du point de vue morphologique, le diencéphale est une glande à sécrétion interne : la « neuro-hémocrinie », qui interviendrait dans le maintien des équilibres humoraux. Les capillaires reçoivent directement des neurones les produits de l'élaboration glandulaire mérocrine.

De ses expériences sur le poisson, P. Florentin (5) conclut à la participation active de l'hypophyse à certains phénomènes physiologiques dont le point de départ doit être situé dans les noyaux végétatifs du diencéphale.

Lascano-Gonzalez (6) a constaté qu'une brûlure ou une simple piqûre du lobus inundibularis détermine une zone de sphacèle au centre du lobe principal de l'hypophyse, alors que les parties neurale et intermédiaire sont respectées.

(1) BICKEL, La maigreur d'origine hypophysaire (*Gaz. méd. de France*, 15 juin 1934) ; L'insuffisance antéhypophysaire (*Presse médicale*, 25 juillet 1936).

(2) E. LESNÉ, C. LAUNAY et R. ROGÉ, *Les régulations hormonales* (1 vol., Baillière, Paris, 1938).

(3) CL. VINCENT, Les Régulations hormonales, *Loc. cit.*

(4) OLIVIERA et J.-B. DE SILVA, *C. R. Soc biol.*, t. CXX, 72, 1935).

(5) P. FLORENTIN, *Bull. Soc. des sciences de Nancy*, Voy. série 233, 238, 1936.

(6) LASCANO-GONZALEZ, *C. R. Soc. biol.*, t. CXX, 723, 1935.

Houssay, Biasotti et Sammartino (7) ont noté chez le crapaud que des lésions du lobus infundibularis entraînent un arrêt circulatoire dans le lobe principal de l'hypophyse. Il se produit ensuite une inhibition de l'action diabétogène de ce lobe qui peut durer jusqu'à sept semaines, alors que la glande est déjà régénérée. Ils en déduisent que le lobe principal de l'hypophyse contient la substance diabétogène, mais ne la sécrète pas.

Roussy et Mosinger (8) admettent que, par le mécanisme neuro-hormonal, l'hypophyse peut influencer ses propres centre excito-sécrétoires, les centres neuro-végétatifs supérieurs de l'hypothalamus antérieur et postérieur, les centres neuro-végétatifs du thalamus, les formations extrapyramidales du subthalamus et peut-être aussi les formations végétatives de la zone proolfactive.

R. Colin, Thérèse Fontaine et P. Grognot (9) pensent que l'hypophyse reçoit une double innervation hypothalamique et sympathique, mais ils ne peuvent préciser si l'ensemble de la glande est pénétré à la fois et partout par les deux contingents nerveux. Les auteurs se sont attachés à l'étude de l'influence des deux innervations sur la structure des cellules glandulaires de l'hypophyse. Les résultats de leurs investigations semblent, pour l'instant, d'une réelle difficulté d'interprétation.

Hypophyse et métabolisme des graisses. — Dans leur mémoire des Journées médicales de Paris 1937, B.-A. Houssay et A. Biasotti (10) signalent que l'insuffisance hypophysaire produit chez quelques espèces de l'adiposité. Mais ils soulignent la tendance remarquable à l'adiposité de certains animaux à tuber lésé. Le rat hypophysoprive ne devient pas adipeux, alors que le rat à tuber lésé devient monstrueusement obèse.

Ailleurs, surtout chez l'homme et chez le rat, l'insuffisance hypophysaire entraîne une cachexie marquée.

Chaikoff, Gibbs, Holtom et Reichert (11), étudiant le métabolisme lipidique du chien hypophysectomisé et du chien hypophysectomisé et dépancréaté, ont constaté chez 11 chiens sur 16 dépancréatés un taux normal dans le sang des acides gras totaux, phospholipides et

(7) B.-A. HOUSSAY, BIASOTTI et SAMMARTINO, *C. R. Soc. biol.*, CXX, 725, 1936.

(8) ROUSSY et MOSINGER, *C. R. Soc. biol.*, t. CXXII, 643, 1936.

(9) R. COLIN, TH. FONTAINE et P. GROGNOT, *C. R. Ass. anat.*, XXXII, 88-91, 1927.

(10) B.-A. HOUSSAY et BIASOTTI, Les Régulations hormonales, *Loc. cit.*

(11) CHAIKOFF, GIBBS, HOLTOM et REICHERT, *Amer. J. Phisiol.*, CXVI, 543, 1936.

cholestérine libre et estérifiée ; chez quelques autres, une augmentation du taux des lipides du sang. Chez les chiens hypophysectomisés, un taux inchangé des lipides du foie. L'hypophysectomie totale n'empêche pas l'accumulation rapide de grandes quantités de lipides dans le foie après pancréatectomie.

Anselmino et Hoffmann (1) décrivent une technique avec laquelle ils ont isolé et extrait l'hormone du métabolisme des graisses de la glande hypophysaire elle-même, du sang et de l'urine.

C.-H. Best et J. Campbell (2) étudiant l'effet des extraits anté-hypophysaires sur les graisses hépatiques de divers animaux, constatent que, chez les animaux soumis au jeûne, les extraits anté-hypophysaires entraînent une augmentation beaucoup plus grande des graisses hépatiques chez les cobayes et les souris que chez les rats. Le jeûne seul produit une augmentation marquée des graisses hépatiques chez les cobayes et chez les souris, et plus marquée chez les souris que chez les cobayes. Par contre, les courtes périodes de jeûne diminuent le taux des graises hépatiques du rat. Les graisses qui s'accumulent dans le foie du rat soumis au jeûne disparaissent rapidement après la suppression des injections. Malgré la continuation des injections quotidiennes anté-hypophysaires aux rats et aux cobayes soumis au jeûne, une diminution du taux des graisses hépatiques se produit au bout de quelques jours. L'augmentation du taux des graisses hépatiques s'accompagne d'une augmentation des graisses rénales. Chez les rats soumis au jeûne et chez les cobayes alimentés, l'extrait hypophysaire détermine une diminution des graisses du corps, Cet extrait produit une augmentation du poids du foie qui est due principalement au dépôt de graisses et d'eau, il y a aussi une légère augmentation du taux des solides.

J. Benoît (3) admet que le fonctionnement thyroïdien entrave l'engraissement du foie ; la sécrétion pré-hypophysaire, au contraire, le favorise.

Anselmino, Hoffmann et Rhoden (4) considèrent que le foie des rats mâles normaux contient de 6 à 8 p. 100 de son poids sec de matières grasses; si l'on injecte aux animaux trois fois l'extrait aqueux de 200 milligrammes de poudre sèche d'anté-hypophyse de bœuf, on observe, au bout de quatre jours, que la teneur en graisse du foie varie de 9,5 à 10,5 p. 100. Elle a augmenté en moyenne de 50 p. 100. L'hormone responsable de cet enrichissement en graisse du foie ne dialyse pas à *p*H 5,5, mais dialyse à *p*H 9,4.

Ainsi donc, le rôle de l'anté-hypophyse sur le métasiolme blipitique ne semble pas douteux ; mais le mécanisme hormonal de son intervention, reste encore entouré malgré les importantes acquisitions de ces dernières années, d'une grande imprécision.

(1) ANSELMINO et HOFFMANN, Extraction de l'hormone du métabolisme des graisses du lobe antérieur de l'hypophyse (*Endokrinologie*, XVII, p. 167-170, 1936).

(2) C.-H. BEST et J. CAMPBELL, *J. of Phys.*, XCII p. 91, 1938.

(3) J. BENOIT, *C. R. Ac. des sciences*, CCIII, 468, 1936.

(4) ANSELMINO, HOFFMANN et RHODEN, *Pflügers Archiv.*, CCXXXVII, 515, 1936.

HORMONOTHÉRAPIE FOLLICULINIQUE

PAR

MM. P. MOCQUOT, R. MORICARD, et Mlle F. SAULNIER

L'injection de benzoate d'œstradiol permet de provoquer artificiellement le développement du tractus génital de la femme. Nous étudierons successivement les bases physiologiques, posologiques et cliniques de cette hormonothérapie.

I. **Bases biologiques expérimentales.** — Les travaux d'Allen et Doisy ont montré que chez la souris, pendant la période du rut, le vagin est revêtu par un épithélium pavimenteux stratifié. Dans le frottis vaginal on trouve à l'état pur des cellules kératinisées.

Si l'on castre l'animal, le tractus génital régresse, le vagin s'atrophie et l'examen du frottis vaginal montre de façon constante la présence de polynucléaires, de cellules épithéliales et du mucus.

Si l'on injecte du liquide folliculaire ou ses extraits lipoïdiques à une souris castrée, on provoque le développement des cornes utérines et la kératinisation du vagin. Le frottis vaginal contient à nouveau des cellules kératinisées.

On a ainsi apporté la preuve de l'existence d'une hormone ovarienne. Le simple examen du frottis vaginal renseigne exactement sur l'état du tractus génital et apporte une mesure quantitative de l'action hormonale.

On a pu suivre ainsi la concentration des extraits et entreprendre leur purification, mais ces recherches furent particulièrement complexes.

Lœwe en 1926, Aschheim et Zondek en 1927 ont découvert la présence dans les urines de substances œstrogènes. L'extraction de ces

substances œstrogènes à partir de l'urine est beaucoup plus simple qu'à partir de l'ovaire.

Simultanément, aux États-Unis Doisy, puis Butenandt en Allemagne ont cristallisé la folliculine ou œstrone.

A la suite des recherches de Rosenheim, de Bernal, il devenait évident que cette nouvelle substance possédait un noyau phénantrénique ; elle se trouvait appartenir au cholestérol donc elle dérivait par l'amputation de sa chaîne latérale et la déshydrogénation du cycle I.

D'autres substances œstrogènes se trouvaient dans l'urine, en particulier l'hydrate de folliculine isolé par Marrian.

En 1934, Doisy démontrait que la substance présente dans l'ovaire est l'œstradiol, qui est l'alcool secondaire correspondant à la cétone qui est l'œstrone. Ce détail est d'un intérêt considérable. C'est en effet sous cette forme que l'hormone est sécrétée par l'ovaire.

Schwenk, après toute une série de travaux, a mis en évidence un point très important : la combinaison de l'œstradiol avec l'acide benzoïque permet d'obtenir un corps : le benzoate d'œstradiol, dont l'action est plus prolongée que celle de l'œstrone ou de l'œstradiol.

Des recherches récentes, faites par Miescher, ont montré que le dipropionate d'œstradiol possède une action encore plus prolongée que le benzoate d'œstradiol.

Les travaux réalisés en Angleterre depuis 1933 avaient permis de créer des corps chimiques synthétiques ayant la structure phénantrénique et possédant une fonction œstrogène, et dont la structure était voisine de celle de l'œstrone. Dodds fut amené à rechercher si d'autres substances n'auraient pas cette propriété œstrogène. C'est ainsi que le diphényl a cette propriété. La synthèse récente du diéthylstilbœstrol a permis d'obtenir un corps qui, par voie buccale, est plus actif que la folliculine elle-même.

D'autres substances sont en cours d'étude et posséderaient des propriétés œstrogènes encore plus remarquables.

Ainsi se trouvent réunis toute une série de corps : l'œstrone, l'œstradiol, le benzoate d'œstradiol, le diéthylstilbœstrol, possédant tous une activité œstrogène. Avant d'en étudier les applications thérapeutiques, nous verrons rapidement leur action pharmacodynamique sur la kératinisation vaginale en fonction du poids d'hormone injectée.

L'injection de quelques millièmes de milligramme d'œstrone ($C^{18}H^{22}O^{2}$) à une souris castrée provoque dans les quarante-huit heures qui suivent la kératinisation vaginale.

Mais cette action n'est pas uniquement localisée au tractus génital : si en particulier les doses injectées sont un peu plus fortes, on obtient un effet de développement mammaire facile à déterminer chez la femelle de cobaye.

Mais l'œstrone a d'autres actions physiologiques. Si l'on castre une poule, son plumage se modifie et prend l'aspect du plumage d'un coq ; l'aspect morphologique extérieur devient celui du mâle avec une seule différence : la crête est atrophiée.

Si à cette poule castrée on injecte de la folliculine, l'aspect du plumage se modifie à nouveau et redevient celui du plumage de poule. Par conséquent, l'œstrone n'agit pas seulement sur le tractus génital et la glande mammaire, mais aussi sur le développement des phanères.

La castration entraîne d'importantes modifications au niveau de l'anté-hypophyse.

Normalement on y distingue deux sortes de cellules : les unes chromophobes, les autres chromophiles, qui se subdivisent en basophiles et acidophiles.

Après castration, les cellules anté-hypophysaires augmentent de diamètre, leur noyau devient excentrique, l'appareil de Golgi se déplace et devient excentrique, la cellule est distendue par la colloïde dont la réaction est généralement légèrement basophile.

Si l'on injecte de la folliculine à cet animal castré, on entraîne une prolifération intense des cellules anté-hypophysaires. Leur aspect va se modifier, le protoplasme redevient granuleux, le noyau et l'appareil de Golgi redeviennent centraux.

Le fait fondamental prouvé par cette expérience est que le tissu anté-hypophysaire peut être modifié par l'action de l'œstrone, ceci vraisemblablement par un mécanisme nerveux. Dans cet ordre d'idées, on sait que l'œstrone peut agir sur l'état trophique du système sympathique juxta-utérin (Blotevogel).

L'ensemble des actions de la folliculine est donc très vaste, et ceci entraîne des conséquences thérapeutiques étendues.

La posologie de cette substance est conditionnée par plusieurs facteurs.

Si l'on prend pour test la production de la kératinisation vaginale, il faudra déterminer successivement :

1° La dose d'hormone qui provoque l'effet de kératinisation vaginale ;

2° La durée de la kératinisation ;

3° Les conditions d'administration de l'hormone (voie sous-cutanée ou voie buccale).

Environ un gamma d'œstrone provoque chez la souris la kératinisation vaginale, mais cette dose n'entraîne pas un développement complet de l'utérus analogue à celui que l'on observe au moment de l'œstrus. Pour obtenir cet effet, il faut utiliser des doses de l'ordre de 200 γ d'hormone (Parker).

L'effet limite (kératinisation vaginale), s'il suffit à caractériser l'action de l'hormone, ne mesure pas la dose nécessaire au développement de l'appareil génital.

La dose d'œstradiol nécessaire pour obtenir la kératinisation vaginale est beaucoup plus faible que celle d'œstrone. Cette substance représente le corps naturel le plus actif de la série des folliculines.

Si l'on utilise le benzoate d'œstradiol, l'action provoquée avec une même dose d'hormone de quelques γ n'est plus un effet d'œstrus transitoire comme celui provoqué par l'œstrone, mais cet effet persiste plusieurs jours. Cette notion est capitale.

Caridroit, étudiant l'action de ces substances sur le plumage des oiseaux, a pu constater qu'une injection d'un milligramme de benzoate d'œstradiol reste active sur le plumage pendant une durée qui dépasse plusieurs semaines.

Le dipropionate d'œstradiol semble avoir une action encore plus prolongée puisque ce corps maintient l'œstrus non plus quelques jours, mais jusqu'à un mois pour une seule dose hormonale. Si ceci oblige à certaines réserves dans son utilisation thérapeutique, dans certaines circonstances on doit pouvoir diminuer considérablement le nombre des injections.

Œstrone, benzoate d'œstradiol, dipropionate d'œstradiol sont des substances qui, pour une même dose, ont une activité de plus en plus prolongée.

La comparaison des actions obtenues par administration de ces trois hormones par voie sous-cutanée ou par voie buccale a montré que c'est la voie sous-cutanée qui donne le maximum d'activité. De cette constatation découle une conséquence thérapeutique importante qui est le rejet de la voie buccale.

Le diéthylstilbœstrol et les substances voisines ont à ce point de vue un grand intérêt, ces substances sont plus actives par la voie buccale qu'elles ne le sont pas voie sous-cutanée. Le mode d'action de ces produits est encore à l'étude : l'explication du pouvoir œstrogène de ces substances, très éloignées des hormones naturelles, tient peut-être au fait que la folliculine et le diéthylstilbœstrol sont liés l'un et l'autre à des molécules protéiques qui sont le support de l'activité physiologique.

Pratiquement le diéthylstilbœstrol est plus actif par voie buccale que la folliculine, et par conséquent semble être d'un emploi plus facile. Mais, alors que l'œstrone est dépourvue de toute toxicité, le diéthylstilbœstrol est toxique à doses faibles. Nous avons constaté que quelques milligrammes de cette substance entraînent chez la femme des troubles importants. Ceci oblige à faire de grandes réserves quant à son utilisation pratique.

L'hormone folliculaire qui a été la plus employée est le benzoate d'œstradiol, nous en étudierons les principales applications.

Cette étude thérapeutique conduit à mentionner pour la rejeter la notion d'unité physiologique.

S'il est possible, par rapport à un même test, de mesurer quantitativement l'activité des folliculines, ces critères ne peuvent pas servir à comparer entre elles des hormones ayant des actions physiologiques différentes.

II. **Posologie humaine.** — Pour apporter une base posologique rationnelle, il suffit de provoquer, chez la femme ovariectomisée, le développement utérin et la réapparition de la menstruation.

On sait que l'ovariectomie bilatérale entraîne une régression de l'utérus avec atrophie de la muqueuse utérine et suppression de la menstruation. Certains auteurs, en particulier Constantini, à Alger, prétendent que la menstruation peut persister après ovariectomie double. Si on pratique une ovariectomie pour salpingite, par exemple, il peut rester un résidu de tissu ovarien minime à partir duquel l'ovaire se régénère et redevient fonctionnel. En réa-

lité, la menstruation réapparaît si l'ovariectomie a été incomplète.

Il faut insister sur la transformation de la muqueuse utérine après castration.

Il existe chez la femme un cycle de la muqueuse utérine déterminé par le cycle ovarien, le développement folliculaire suivi de la formation de corps jaunes. Il y a d'abord prolifération, puis apparition de signes d'activité sécrétoire et modification du tissu conjonctif, ce qui se traduit par la formation d'épines conjonctives qui déforment la paroi des tubes glandulaires.

Chez la femme ovariectomisée, la muqueuse est atrophique, le chorion n'est plus œdémateux, il paraît plus cellulaire, les tubes glandulaires sont atrophiés, il n'y a plus de prolifération.

La régression de l'appareil génital est d'ailleurs globale et porte également sur le vagin qui s'atrophie, ce qui peut s'accompagner de dyspareunie. Il y a également plus tardivement une atrophie vulvaire qui est surtout marquée sur les petites lèvres.

La régression mammaire est plus difficile à mettre en évidence, car le développement de cette glaude ne dépend pas uniquement du facteur folliculinique.

Nous avons montré que l'injection de 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol, injectés à raison de deux fois 5 milligrammes par semaine, provoquent le développement de la muqueuse qui correspond à la période d'activité du follicule ovarien. La muqueuse, qui était atrophique, prolifère et les tubes glandulaires prennent un aspect normal, il y a de nombreuses mitoses, les tubes ont une forme hélicine. Il n'y a pas formation d'épines conjonctives, il y a un œdème marqué du chorion. Il peut y avoir menstruation.

Chez la femme, la dose de 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol est insuffisante pour provoquer le développement artificiel de l'appareil génital et la menstruation.

Kauffmann, en Allemagne, étudiant l'action du benzoate d'œstradiol, avait conclu à l'impossibilité de provoquer par cette hormone une menstruation artificielle et à la nécessité d'une action secondaire par la progestérone. Il avait injecté des doses trop élevées de l'ordre de 125 à 150 milligrammes d'hormone et provoqué une hyperplasie kystique de la muqueuse sans obtenir d'hémorragie.

Nous avons publié nos observations peu après celles de Kauffmann et apporté les premières observations démontrant que la seule injection du benzoate d'œstradiol est capable de provoquer une menstruation artificielle.

Comme nous l'avons fait dès 1934, on peut conclure que le milligramme représente la dose usuelle de l'hormonothérapie folliculinique.

La notion d'unité physiologique doit être rejetée, car elle complique inutilement cette posologie.

Les effets thérapeutiques ne se limitent pas à l'utérus. Après castration chez des femmes dont la régression vaginale est intense, entraîne une dyspareunie marquée, on peut, par des injections de benzoate d'œstradiol, provoquer un développement vaginal et diminuer ou faire disparaître la dyspareunie.

Nous avons pu montrer que l'action de l'œstrone sur la glande mammaire dépend en grande partie de l'âge de la malade. De fortes doses de folliculine injectées à une femme ne provoquent pas de développement mammaire particulièrement important ; la seule chose dont se plaignent parfois les malades, c'est de ressentir quelques douleurs au niveau des seins.

Mais, si l'on injecte de la folliculine à des petites filles (pour traiter une vulvo-vaginite gonococcique, par exemple), la glande mammaire subit un développement évident pour de faibles doses de benzoate d'œstradiol. Le mamelon, habituellement plat, devient saillant, et l'on observe une pigmentation de l'aréole avec saillie des tubercules de Montgommery.

La glande mammaire de la femme adulte ne répond pas à des doses de 80 et 100 milligrammes de benzoate d'œstradiol, mais en période prépubertaire, chez une fillette de onze ou douze ans, elle répond à des doses qui n'atteignent pas 15 milligrammes.

Une notion fondamentale est ainsi mise en évidence : c'est la variation de réceptivité de la glande mammaire à l'action des hormones sexuelles. Cette réceptivité varie avec l'âge.

La folliculine a une action trophique générale sur la peau. Certaines femmes aménorrhéiques ont une pilosité particulièrement mar-

quée dont l'origine peut être ovarienne, cortico-surrénale ou hypophysaire. Chez une de nos malades aménorrhéique depuis quinze ans, nous avons constaté l'existence d'une pilosité telle que la malade était obligée de se raser régulièrement. Nous avons injecté à cette femme des doses de l'ordre de 100 à 150 milligrammes de benzoate d'œstradiol. Pour ces doses, les poils de la barbe ont blanchi, ils se sont mis à tomber, on pouvait les enlever en tirant faiblement sur l'extrémité des poils.

De fortes doses de folliculine arrivent à inhiber le développement de la pilosité péribuccale d'une façon indubitable, mais il n'y a pas eu de chutes des poils au niveau des bras ou de la région sus-pubienne : ceci met en évidence la notion d'une réceptivité folliculinique différente en fonction de la région cutanée envisagée.

Si 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol sont nécessaires pour obtenir une menstruation artificielle, il est des cas où la thérapeutique folliculinique emploiera des doses moindres.

La plupart des femmes castrées se plaignent de troubles neuro-végétatifs (bouffées de chaleur, vertiges, asthénie, troubles de la mémoire). Comme l'a préconisé Jayle, les injections de benzoate d'œstradiol peuvent supprimer ces troubles neuro-végétatifs de façon à peu près complète. On peut faire de 1 à 5 milligrammes par mois.

Le mode d'action de l'œstrone, dans ce cas, est difficile à interpréter : il semble qu'il s'agit d'une action portant sur le sympathique cervical et rétablissant une fonction sécrétoire normale de l'anté-hypophyse. L'activité fonctionnelle du système sympathique cervical supérieur et du tissu anté-hypophysaire est conditionnée par l'action des hormones sexuelles.

Il est très important d'insister sur une des modalités du traitement folliculinique : sa périodicité.

On a beaucoup insisté sur le pouvoir métaplasique des substances œstrogènes.

Lacassagne a pu, en utilisant ces substances, obtenir une cancérisation de la mamelle chez des souris issues de souches cancéreuses. En accord avec les travaux d'Allen et de Nelson, nous avons pu, avec Cauchoix, réaliser des fibromes énormes chez des cobayes, et ceci avec des doses qui ne sont pas très considérables.

Un fait est fondamental : pour provoquer ces effets métaplasiques, il est nécessaire que l'action hormonale soit continue.

Cette notion est capitale, car il nous semble que, dans la thérapeutique folliculinique par le benzoate d'œstradiol, des intervalles de repos de quinze jours ou trois semaines permettent d'éviter les conséquences désastreuses que seraient une cancérisation ou la production de tumeurs fibreuses.

La réserve d'un traitement discontinu écarte probablement ces conséquences. Il est évident que, s'il existe des lésions dystrophiques ou suspicion de cancer, il faut s'abstenir de tout traitement folliculinique.

Conclusion. — Les esters d'œstradiol sont des substances remarquables, grâce auxquelles il est possible de provoquer artificiellement le développement de l'appareil génital de la femme.

SUR L'IMPORTANCE VITALE DE LA FONCTION EXOCRINE DU PANCRÉAS

DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PAR

E. AUBERTIN

Le rôle joué par le pancréas dans la nutrition, tant par sa sécrétion externe que par sa sécrétion interne, est trop évident pour qu'il puisse être sous-estimé. Mais les données de la physiologie sur la complexité et l'intrication des divers processus de la digestion, et les recherches effectuées dans ces dernières années sur le pouvoir hypoglycémiant de multiples organes amènent à se demander si des suppléances variées ne peuvent suffire à parer éventuellement à la déficience des importantes fonctions du pancréas.

Nous nous réservons de montrer ailleurs que l'organisme ne possède, en réalité, aucun dispositif suffisant pour lui permettre de suppléer

à la carence de la fonction insulinienne. Dans cet article, nous nous bornerons à soutenir le même point de vue en ce qui concerne la fonction exocrine ; et nous nous appliquerons à préciser les conditions qui nous paraissent nécessaires à la correction des déficiences de cette dernière.

***

Le suc pancréatique agit sur les trois classes d'aliments ; cependant il n'est pas le seul à intervenir pour chacune d'entre elles. Par son amylase, il saccharifie l'amidon et le transforme en maltose ; mais les amylases salivaire et intestinale exercent des effets analogues. Par sa maltase il peut en outre dédoubler l'amylose en deux molécules de glucose, ce que ne fait pas ou très peu la salive ; mais le suc entéritique est riche en maltase, et la muqueuse intestinale par son invertine décompose en outre le saccharose en glucose et lévulose, et par sa lactase le lactose en glucose et galactose. Enfin les fermentations microbiennes contribuent aussi à la dégradation de ces diverses substances.

La trypsine, ou trypsinogène rendu actif par l'entérokinase intestinale, possède un pouvoir de décomposition très étendu sur les molécules protéiques, puisqu'elle peut les disloquer rapidement en peptides et libérer à partir de ces derniers un certain nombre d'acides aminés. L'érepsine pancréatique ajoute son action à celle de la trypsine pour les stades ultimes de ces transformations. La pepsine gastrique ne pousse pas aussi loin la digestion des albumines que le suc pancréatique ; et l'érepsine intestinale ne s'attaque qu'à des molécules déjà très fragmentées par la pepsine et la trypsine. Mais on peut penser *a priori* que l'action successive de la pepsine gastrique et de l'érepsine intestinale est susceptible de suppléer à l'insuffisance de la trypsine pancréatique. Schegalow a d'ailleurs observé une sécrétion plus abondante de suc gastrique après la ligature des canaux pancréatiques ; et Thiroloix, Boccardi disent avoir constaté une hypertrophie des glandes de l'estomac et du duodénum après l'ablation du pancréas.

Le suc pancréatique émulsionne les graisses, dédouble les graisses neutres en acides gras et glycérine, décompose les lécithines en acides phosphoglycériques, choline et acide gras, et saponifie les acides gras. Mais les lipases gastrique, hépatique et intestinale agissent dans le même sens que la lipase pancréatique ; et les sels biliaires exercent sur les premières la même influence favorable que sur cette dernière.

Il apparaît donc qu'il existe une telle variété de ferments digestifs et qu'ils sont de provenance si variée que la déficience de l'un de leurs organes formateurs devrait pouvoir être suppléée par l'hyperfonctionnement des autres. En fait, ces divers organes sont loin d'avoir la même valeur, et leurs sécrétions ne sont ni quantitativement ni qualitativement équivalentes. L'expérience montre dans tous les cas que le pancréas remplit à cet égard un rôle primordial, et qu'il n'existe pas de vicariance susceptible de parer activement à la suppression de sa sécrétion exocrine.

I. — De l'importance vitale du pancréas exocrine.

Il est probablement très rare d'observer en clinique humaine des cas de suppression complète de la sécrétion acineuse. Et pourtant on sait avec quelle rapidité maigrissent les malades atteints de pancréatite chronique avec insuffisance relative de cette sécrétion.

Les faits observés chez l'homme sont cependant en général très complexes, en raison de l'intrication fréquente de plusieurs déficiences sécrétoires, et ne se prêtent pas aisément à l'étude des troubles résultant exclusivement de la carence du suc pancréatique.

En 1932, toutefois, Sture A. Siwe (1) a rapporté la curieuse observation d'une enfant morte à l'âge de deux ans par suite d'une dystrophie pancréatique congénitale, caractérisée par le fait que l'organe était réduit à un amas de tissu graisseux semé d'îlots de Langerhans, sans acini si ce n'est en très petite quantité au niveau de la tête. Il s'agissait par conséquent d'un syndrome pur d'insuffisance exocrine du pancréas. L'enfant ne présenta pas de troubles digestifs jusqu'à l'âge de six mois, peut-être en raison de l'existence de quelques culs-de-sac acineux, ou encore, selon l'auteur, d'une suppléance par les sécrétions intestinales

(1) Sture A. Siwe, *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXIII, n° 4, 25 juillet 1932.

et les fermentations bactériennes. Mais, à partir du sixième mois, la mère fut frappée par les selles extraordinairement abondantes de sa fille. Elles contenaient quantité de graisses, d'acides gras et de savons, de fibres musculaires et de noyaux cellulaires. Le développement de l'enfant s'arrêta, et la petite malade mourut dix-huit mois après, dans un état de dénutrition profonde, sans que la moindre amélioration ait pu être spontanément observée dans ses troubles digestifs. Si tant est qu'elles se soient produites, les suppléances fonctionnelles furent évidemment de peu d'efficacité.

L'expérimentation montre en effet que les choses se passent bien ainsi. On a étudié les conséquences de la déficience du pancréas exocrine en la réalisant de trois manières : par la dérivation de la sécrétion acineuse à l'extérieur de l'organisme ; par l'ablation du pancréas, et par l'obstruction des canaux. L'animal expérimenté a été généralement le chien, dont les troubles digestifs, en cas de privation de suc pancréatique, rappellent d'assez près ceux de l'homme atteint de pancréatite chronique. Le lapin, par contre, souffre relativement peu d'une telle carence.

1° *Dérivation de la sécrétion acineuse à l'extérieur de l'organisme.* — Elle a été effectuée de diverses façons : gastrojéjunostomie, fistulisation du canal pancréatique principal et du cholédoque et résection du duodénum (Bickel 1909) ; gastrojéjunostomie et abouchement du duodénum à la peau (Walters-Bolmann 1923) ; « simple intubation » du canal excréteur par une canule reliée à un tube de caoutchouc extérieur (Elman et Mac Caughan 1927, Berg et Zucker 1931, Berg 1934) ; gastrojéjunostomie avec résection du pylore, ligature du cholédoque, cholécysto-gastrostomie et sonde duodénale selon la technique de Witzel (Laqua 1930) ; cholédoco-gastrostomie, gastroduodénostomie, résection d'une anse duodénale portant les canaux pancréatiques et fistulisation à la paroi (Dragstedt, Haymond et Elis 1934) ; méthodes diverses et notamment résection du cholédoque, cholécystogastrostomie, isolément et fistulisation du fragment de duodénum portant l'abouchement du Wirsung, suture du duodénum (Bottin 1935) (1).

Les résultats ont varié un peu selon le mode opératoire. Mais, dans l'ensemble, la survie des animaux n'a pas excédé trois à six semaines. Ces délais apparaissent courts par rapport à ceux qui purent être observés avec les deux autres modes de suppression de la sécrétion pancréatique. Peut-être l'élimination quotidienne à l'extérieur d'un suc abondant et riche contribue-t-elle à hâter le dépérissement occasionné par ailleurs par les troubles digestifs. La survie fut plus longue en effet chez les chiens de Lœwy, qui, anastomosant le canal pancréatique principal à l'uretère droit, le canal accessoire étant réséqué, permit ainsi peut-être une certaine résorption.

Mais, dans les expériences précédentes, les graves mutilations apportées au niveau de l'une des régions les plus importantes, les plus vascularisées et les plus richement innervées du tube digestif, n'ont pas été sans doute aussi sans provoquer d'autres troubles que ceux de la sécrétion exocrine. La plupart des auteurs signalent des vomissements chez leurs animaux, symptôme que l'on ne voit pas habituellement dans l'insuffisance pancréatique externe réalisée par l'ablation de l'organe, ou la ligature de ses canaux excréteurs. Une telle chirurgie expérimentale comporte en réalité une forte mortalité, et les conclusions des travailleurs précédents n'ont pu porter que sur quelques cas de survie post-opératoire. On ne peut se défendre de penser qu'il ne s'est peut-être agi que d'une survie relative ; et les faits apparaissent en définitive trop complexes pour permettre une conclusion précise.

2° *Ablation totale du pancréas.* — Initialement tentée par Cl. Bernard, mais effectivement réalisée pour la première fois par Mering et Minkowski, cette méthode permit à Abelmann, chez des chiens opérés par ces derniers auteurs, de préciser les importantes modifications chimiques provoquées dans la constitution des selles par la suppression du suc pancréatique. Mais, la déficience endocrine contribuant au dépérissement rapide des animaux, ce ne fut qu'après l'avènement de l'ère insulinienne qu'il fut possible de juger de l'importance vitale de la sécrétion acineuse.

Or, en dépit d'une neutralisation aussi rigoureuse que possible du diabète par l'insuline, les chiens dépancréatés continuent à dépérir et meurent, au bout d'un certain nombre de mois, du fait de la dénutrition pro-

(1) Bottin, *Presse médicale*, 14 septembre 1935, n° 74, p. 1430 (bibliographie de la question).

fonde qu'entraînent les troubles digestifs intenses liés au défaut du suc pancréatique, et aussi fréquemment par suite de l'existence d'une dégénérescence graisseuse du foie.

L'expérience montre d'ailleurs qu'il suffit de laisser un peu de pancréas continuer à déverser son suc dans la cavité duodénale pour parer à ces accidents; et, par ailleurs, on peut également, dans une certaine mesure, y obvier en faisant de l'opothérapie spécifique. A notre connaissance cependant, dans les observations de chiens dépancréatés maintenus ainsi très longtemps en vie, cette opothérapie ne fut jamais suffisante pour réaliser une correction parfaite des troubles digestifs.

En 1929, avec P. Mauriac (1), nous avons rapporté l'histoire d'une chienne qui vécut quinze mois après l'ablation du pancréas, et qui, après avoir été traitée par l'insuline et la pancréatine (1 gramme par jour) pendant les quatre mois suivant l'opération, ne reçut plus que de l'insuline pendant les sept mois suivants. Or au bout de ce temps apparurent de la xérophtalmie et une dermatose prurigineuse intense avec alopécie, qui ne cédèrent qu'à la reprise de la pancréatine et à l'adjonctiou d'os frais au régime. A la mort de l'animal, quatre mois plus tard, on trouva une dégénérescence graisseuse hépatique très prononcée et une néphrite mixte importante.

Hedon (2) obtint une survie de cinquante-sept mois chez un chien, régulièrement traité par l'insuline et l'opothérapie externe, sous forme de pancréas cru et éventuellement de suc pancréatique prélevé chez un autre chien porteur d'une fistule duodénale. Or, malgré l'amélioration des troubles digestifs, l'animal présenta à certains moments des lésions cutanées et oculaires analogues à celles que nous avons observées nous-mêmes. Par contre, le chien ne fit pas de dégénérescence hépatique, mais il fut atteint également de néphrite.

Cet auteur insiste d'ailleurs sur le fait que, dès que l'on cessait l'opothérapie *per os*, l'insuffisance pancréatique externe se manifestait aussitôt avec les mêmes symptômes qu'au début de l'expérience, ce qui prouve à l'évidence qu'aucune suppléance ne s'était produite à cet égard.

(1) P. Mauriac et E. Aubertin, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929, t. CI, p. 52.

(2) Hedon, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 89; *Ibid.*, 1926, t. XCV, p. 187; *Ibid.*, 1929, t. C, p. 698.

3° *Obstruction des canaux pancréatiques.* — On peut objecter que la dépancréatisation réalise une déficience trop absolue et trop brutale pour permettre aux vicariances de s'exalter; mais les faits observés chez les animaux à canaux pancréatiques obstrués ou réséqués permettent précisément de répondre à cette objection. C'est encore Cl. Bernard qui, éprouvant des difficultés insurmontables pour réaliser la pancréatectomie, eut le premier l'idée d'injecter, dans la lumière des conduits excréteurs, des substances modificatrices, en l'espèce des corps gras, de manière à obtenir la destruction de la glande exocrine. Ces expériences furent répétées par la suite de bien des manières, et notamment avec de la paraffine (Schiff), du bithume de Judé (Thiroloix), cependant que divers auteurs pratiquaient purement et simplement la résection des canaux pancréatiques, ce qui entraîne d'ailleurs une dégénérescence scléreuse lente et progressive du système acineux.

Les résultats obtenus ne furent pas toujours concordants, soit que la destruction du pancréas externe ait été incomplète, soit que la ligature du canal accessoire ait été omise, soit surtout que le canal sectionné se soit régénéré. Cette dernière éventualité, signalée déjà par Cl. Bernard, n'est pas exceptionnelle. Sur sept chiens chez lesquels nous avons pratiqué, avec A. Lacoste et R. Castagnou ou R. Saric, la résection des canaux pancréatiques, et que nous avons ensuite conservés en vie longtemps, une communication se rétablit dans quatre cas, et dans un cas trois fois de suite, entre la lumière duodénale et le pancréas, d'ailleurs déjà plus ou moins fortement sclérosé et atrophié. Et, comme il n'est pas toujours aisé dans ces conditions, lorsqu'on vérifie l'état de l'organe par laparotomie, de s'assurer qu'il n'existe pas de régénération canalaire, car le pancréas est alors dur et intimement accolé à l'intestin par un tissu fibreux très serré, nous avons été amenés dans certains cas, pour acquérir une certitude expérimentale sans réserve, à extirper toute la portion médiane juxta-duodénale de la glande, à l'exclusion du processus uncinatus et de la portion située dans l'arrière-cavité des épiploons.

Ces causes d'erreur étant éliminées, il reste indéniable que la suppression de toute communication entre le système acineux et l'intestin, le pancréas étant laissé en place, ne provoque pas de prime abord des troubles digestifs superposables à ceux que détermine l'ablation de cet organe. Le plus souvent, pendant plusieurs semaines après la ligature des canaux, les animaux conservent un état général assez satisfaisant ; ils maigrissent peu ; les selles gardent une certaine consistance ; et, comme l'a signalé Abelmann, la déperdition en graisses et en matières azotées est beaucoup moins importante qu'après la pancréatectomie totale. Il est possible qu'une partie des ferments pancréatiques en rétention dans les acini soit reprise par les humeurs et déversée par voie sanguine dans la lumière intestinale. Mais l'obstruction canalaire entraîne la disparition lente et progressive du pancréas exocrine ; et, lorsque la résorption des sécrétions acineuses devient insuffisante, les troubles digestifs présentent, à ce moment, la même intensité que chez les animaux complètement dépancréatés.

En combattant alors ces troubles par une opothérapie spécifique suffisante, à l'aide de pancréas cru et de pancréatine, nous avons pu maintenir en excellent état pendant très longtemps des chiens à canaux pancréatiques réséqués et à pancréas exocrine complètement dégénéré. Chez aucun d'eux nous n'avons vu survenir à la longue une adaptation à leur état d'insuffisance digestive; et, dès que l'on cessait l'administration de ferments, les troubles digestifs réapparaissaient aussitôt avec intensité.

A titre d'exemple, nous rapporterons succinctement l'histoire de l'un de ces chiens qui subit la section et la ligature des canaux pancréatiques le 16 mai 1935. Des laparotomies de contrôle, pratiquées les 13 août 1935, 8 août 1936 et 4 octobre 1938, nous permirent de constater une atrophie régulière et progressive du pancréas, qui nous apparut, lors du dernier examen, réduit à l'état d'un semis de petits nodules blanchâtres et très durs, de la grosseur d'un pois tout au plus, situé dans le fond de l'arrière-cavité des épiploons. Ce chien est encore en vie et présente un excellent état général. Il y a plus de quatre ans qu'il a subi la résection des conduits excréteurs, et ceux-ci ne se sont jamais régénérés. Dans les premiers temps suivant l'opération, les troubles digestifs que présenta cet animal furent restreints, et d'autant plus que, dans le but d'étudier l'influence du régime sur ces troubles, nous l'avons soumis tout d'abord à une alimentation exclusivement composée de viande dégraissée. Mais, le chien dépérissant, il fallut lui donner un régime mixte ; et les selles apparurent alors fortement pathologiques. Sous l'influence du traitement, tout rentra apparemment dans l'ordre. Les examens microscopiques des selles continuèrent sans doute à révéler une élimination anormale de graisses, d'amidon et de fibres musculaires intactes ; et les bilans montrèrent une déperdition excessive de substances azotées ou de corps gras. Mais l'état général se maintint, et nous n'avons jamais observé chez ce chien de lésions cutanées ni oculaires. A chaque laparotomie de contrôle, le foie parut normal. Ces résultats sont cependant factices ; et même actuellement, dès qu'on cesse la pancréatine et le pancréas cru, aussitôt les selles redeviennent abondantes, pâteuses, fétides, contiennent une quantité prodigieuse de graisses, de fibres musculaires et de grains d'amidon, et l'animal se met à dépérir rapidement.

Il est donc évident que, malgré la lenteur du processus de dégénérescence pancréatique mis en œuvre et la longue période d'adaptation dont l'organisme a disposé pour parer à la déficience exocrine ainsi constituée, ce chien n'a pu opposer à celle-ci aucun processus de suppléance appréciable. Et la rapidité avec laquelle cet animal dépérit dès que l'on cesse l'opothérapie spécifique montre assez que celle-ci est pour lui un élément indispensable de vitalité.

II. — Analyse des troubles consécutifs à la suppression de la fonction exocrine du pancréas.

La suppression radicale de la sécrétion exocrine du pancréas entraîne un syndrome très classique, pour certains de ces symptômes du moins : modification des selles, dénutrition générale ; mais moins bien connu en ce qui concerne d'autres troubles, d'ailleurs fort curieux : la viciation de l'appétit, les phéno-

mènes de carence, la dégénérescence graisseuse du foie.

1° *Troubles digestifs.* — Pour bien juger de l'intensité de ces troubles, il est nécessaire de donner aux chiens un régime mixte comprenant de la viande, du pain et des graisses. Soumis à une alimentation exclusivement carnée, les animaux éliminent des matières apparemment peu caractéristiques, encore qu'elles soient souvent molles, putrides et contiennent en quantité des déchets de viande non attaqués.

Les selles des chiens privés de sécrétion acineuse et soumis à un régime mixte deviennent extraordinairement abondantes, pâteuses, grisâtres, luisantes, fétides, souvent d'odeur aigrelette. Tant à l'examen microscopique qu'à l'analyse chimique, elles se montrent chargées de substances alimentaires non ou incomplètement digérées.

La stéarrhée est un phénomène trop connu pour qu'il soit utile d'insister. Les graisses éliminées sont à l'état de graisses neutres pour la plus grande part. Ainsi que l'avait déjà signalé Abelmann, on trouve aussi cependant dans les fèces des acides gras et des savons, ce qui montre que l'action des autres diastases saponifiantes du tube digestif n'est pas sans effet. Au total, le pourcentage des corps gras rejetés par rapport aux corps gras absorbés est tout de même considérable, ce qui prouve que les lipases gastrique, hépatique et intestinale ont une activité relativement minime si on la compare à celle de la lipase pancréatique. Dans l'ensemble, nous avons trouvé ce pourcentage fréquemment entre 60 et 70 p. 100, mais il peut s'inscrire en dehors de ces chiffres ; et divers auteurs, notamment Lombroso, l'ont vu parfois atteindre et même dépasser 100 p. 100. Ce fut également le cas d'un de nos chiens. D'après Hedon et Ville, l'absorption de certaines graisses non émulsionnées comme l'axonge pourrait encore atteindre une proportion de 18 p. 100 chez des animaux complètement dépancréatés.

Il n'est pas rare, à l'examen macroscopique des selles de chiens privés de pancréas exocrine, de trouver des débris de viande. A l'examen microscopique, dans tous les cas, il est de règle d'observer de nombreuses fibres musculaires, à peu près intactes. Ceci prouve qu'en dépit de la suppléance exercée par la pepsine et l'érepsine intestinale la digestion des protéides est très défectueuse, et le rapport de l'azote alimentaire à l'azote fécal passe, de 1 à 2 p. 100, chiffre normal, à 50, 60 ou 65 p. 100. Le déficit n'est pas seulement quantitatif d'ailleurs. Il est aussi qualitatif, et il semble bien qu'en l'absence de trypsine certaines substances azotées élémentaires nécessaires à la nutrition ne puissent être libérées. Entre la pepsine et l'érepsine, la trypsine joue un rôle intermédiaire indispensable. En son absence certains groupements peptidiques restent trop incomplètement désintégrés par la pepsine pour que l'érepsine puisse les digérer. Au surplus la kératine est inattaquée par le suc gastrique, et ce phénomène n'est sans doute pas sans rapport avec les troubles cutanés que l'on observe chez les animaux privés de suc pancréatique. Seule, également, la trypsine peut atteindre les nucléoprotéides et rendre sensibles les acides nucléiques et notamment l'acide thymonucléique à l'action de la nucléase intestinale. On sait d'ailleurs que c'est sur ce phénomène que repose l'épreuve des noyaux de Schmidt. Mais là ne se borne vraisemblablement pas l'activité spécifique de la trypsine, dont les modalités d'action sont loin d'être encore entièrement connues.

Inversement, il faut remarquer que la caséine peut être hydrolysée directement par l'érepsine et utilisée sans pancréas et sans estomac. Et comme par ailleurs le lab pancréatique peut être suppléé par la présure gastrique, il en résulte que le lait est relativement mieux utilisé que les autres aliments en l'absence de suc pancréatique.

Il est classique de considérer la digestion de l'amidon comme étant moins perturbée que celle des autres classes de substances alimentaires après la suppression de la sécrétion pancréatique externe. D'après les analyses d'Abelmann, les fèces ne contiendraient dans ces conditions que 20 à 40 p. 100 des substances amylacées ingérées. De tels résultats sont en réalité très incertains, car il est difficile de doser l'amidon dans les matières fécales. J'ai toujours été surpris pour ma part de voir l'abondance des grains d'amidon intacts contenus dans les selles de nos chiens dépancréatés ou à canaux pancréatiques réséqués, et nourris avec des soupes contenant du pain. Traités par le Lugol, les frottis faits avec ces selles

bleuissent, le plus souvent d'une manière intense. Et par ailleurs nous avons pu nous rendre compte, avec A. Lacoste et Saric, que, même si l'on ne donne pas de pancréas ou de pancréatine à l'animal, le seul fait d'incorporer à sa ration quotidienne 50 à 100 grammes de glucose, substance directement assimilable, freine généralement assez vite l'accroissement progressif de l'amaigrissement, au moins pour un temps. Si cette pratique s'ajoute à celle d'une opothérapie suffisante, les chiens reprennent rapidement leur embonpoint normal.

2° *Dénutrition.* — L'anormale déperdition par les selles des substances alimentaires, qui fait ressembler l'animal privé de sécrétion pancréatique à une sorte de tonneau des Danaïdes, explique en grande partie l'état de dénutrition prononcé qui survient en pareil cas. Peut-être y a-t-il à cette dénutrition d'autres causes également d'ordre qualitatif.

Quoi qu'il en soit, même en dépit d'une nourriture abondante, l'amaigrissement est progressif et rapide. La couverture graisseuse disparaît, laissant le relief des muscles s'accuser sous le revêtement cutané. Les masses musculaires s'émacient à leur tour. La peau colle sur les saillies osseuses. Les globes oculaires paraissent trop petits dans des orbites trop grandes. La tension artérielle s'effondre. Les animaux affaiblis ne se déplacent plus qu'en titubant. Ils tombent peu à peu dans la cachexie la plus effrayante.

L'examen des humeurs met en relief de la déshydratation, et même, chose curieuse, une importante déminéralisation, comme si la nutrition minérale elle-même était troublée. Le taux de l'azote non protéique dans le sang monte souvent.

La glycémie à jeun, par contre, tend à s'abaisser, mais seulement aux phases ultimes de la dénutrition, ainsi qu'il arrive d'ailleurs dans le jeûne prolongé. Cependant, si l'on pratique, comme nous l'avons fait avec A. Lacoste et R. Saric, une épreuve d'hyperglycémie provoquée, on observe une élévation du taux du sucre sanguin à la fois plus haute et plus prolongée que normalement, ainsi que la chose se voit chez les diabétiques. C'est en réalité la manifestation d'un diabète du jeûne ; car, en dépit de l'abondante nourriture auxquels sont soumis ces animaux, ils sont en état d'inanition relative ; et, si l'on veut explorer la glycorégulation dans de tels cas, il faut introduire au préalable du glucose dans l'alimentation quotidienne. Cette remarque est d'autant plus importante qu'après ligature des canaux pancréatiques et dégénérescence du pancréas exocrine nous avons montré récemment, avec A. Lacoste et R. Saric (1), que l'éventualité d'une dégénérescence à longue échéance du pancréas endocrine pouvait également se produire peu à peu, quoique avec une extrême lenteur, les premiers signes de l'atteinte du système insulaire ne se révélant précisément que par l'épreuve de tolérance au glucose.

3° *Viciation de l'appétit. Parorexie.* — L'animal privé de sécrétion exocrine présente généralement une faim difficile à satisfaire. Il doit y avoir peu de processus pathologiques qui puissent éventuellement déterminer une telle exagération de l'appétit. Dès que l'on apporte la soupe dans la pièce où se trouve le chien, maintenu en cage, il présente une agitation extraordinaire, au point d'ébranler sa prison. Il se précipite sur la pâtée dès qu'on la lui donne, l'avale gloutonnement, lèche longuement le fond de son écuelle, récupère les moindres gouttes de bouillon répandues autour d'elle ; et, si on lui présente une deuxième ration de même importance, il la déglutit avec la même frénésie, sans paraître le moins du monde rassasié.

Hedon a insisté, avec juste raison, sur la parorexie de ces animaux qui, toujours en quête de nourriture, en arrivent à absorber les choses les plus hétéroclites : débris de sciure de bois, coton, liège, papier. Un de mes chiens dépancréatés, attaché au pied d'une table en attendant de subir une prise de sang, dans un moment où la surveillance du personnel fut en défaillance, fit tomber de cette table divers cahiers et un dictionnaire, les déchiqueta et en absorba la plus grande partie avant qu'on ait eu le temps de s'en apercevoir.

Une telle boulimie ne peut être attribuée à un excès d'insuline, car on l'observe également chez des animaux à canaux pancréatiques ligaturés et non soumis à cette dernière. Elle peut sans doute s'expliquer pour une part par l'état de dénutrition dans lequel se trouve l'animal. Mais elle se voit également chez les chiens maintenus relativement en

(1) E. Aubertin, A. Lacoste et R. Saric, *C. R. de la Soc. de biol. de Bordeaux*, mars 1939.

bon état général par l'opothérapie pancréatique, du moins si celle-ci n'arrive pas à compenser suffisamment la déficience acineuse. Le chien qui absorba mon dictionnaire recevait chaque jour 200 grammes de pain, 400 grammes de viande, 150 grammes de pancréas cru et 10 grammes de pancréatine. On lui administrait 10 à 15 unités d'insuline deux fois par jour, et sa glycosurie oscillait autour de 10 grammes par vingt-quatre heures. Il avait, au reste, le même poids qu'avant la dépancréatisation.

Hedon s'est demandé si la boulimie et la parorexie des chiens privés de sécrétion exocrine ne relevaient pas de quelque carence d'ordre qualitatif plutôt que quantitatif, comme les troubles que nous allons mentionner plus loin. Mais il ne réussit pas à trouver les substances déficitaires ; et son hypothèse reste donc à démontrer.

Il faut remarquer d'ailleurs qu'à certaines périodes l'appétit des animaux se ralentit, vraisemblablement sous l'effet de la gastro-entérite provoquée et entretenue par les troubles digestifs, et sans doute aussi en raison des lésions hépatiques qui se constituent peu à peu. Mais, après quelques jours de régime lacté, l'animal récupère habituellement sa voracité. A la phase cachectique, cependant, la boulimie fait place à l'anorexie. Nous verrons qu'à ce stade le foie est généralement presque complètement détruit.

4° *Phénomènes de carence.* — Trois mois après sa dépancréatisation, et bien qu'il ait reçu journellement du pancréas cru, le chien d'Hedon présenta une affection cutanée caractérisée par un prurit intense, une chute des poils et une dénudation de la peau sur de larges surfaces. Quelque temps après, l'auteur constata des lésions oculaires analogues au xérosis : conjonctivite très intense avec photophobie et bientôt opacité des cornées.

Le chien dont nous avons rapporté l'histoire en 1929, avec P. Mauriac, et qui n'avait d'ailleurs reçu de la pancréatine *per os* que par intermittences et à la dose quotidienne de 1 gramme seulement, fut atteint également d'une dermatose prurigineuse avec alopécie, surtout intense derrière les oreilles, et d'une xérophtalmie caractérisée par une conjonctivite avec une sécrétion abondante voilant la cornée et une opacification de celle-ci.

Depuis 1929, avec A. Lacoste et R. Saric, nous avons vu à nouveau, à diverses reprises, sinon des kératites, du moins des conjonctivites, avec sécrétion profuse, chez plusieurs animaux privés de suc pancréatique ; et nous avons également observé chez un chien dont le pancréas avait été enlevé, mais dont le processus uncinatus était greffé sous la peau, et chez quatre chiens à pancréas lentement dégénéré, après section et éventuellement résection des canaux pancréatiques, une dermatose tout à fait analogue à celle qu'Hedon, Mauriac et moi-même avions antérieurement signalée.

Dans tous ces cas, l'affection présenta sensiblement le même aspect avec plus ou moins d'intensité. Elle est caractérisée par une alopécie diffuse sur l'ensemble du corps, plus marquée cependant en certaines régions où elle peut affecter de vastes zones. Les poils sont secs, ont perdu leur onctuosité normale, et sont parfois relativement décolorés. L'animal est en proie à un prurit intense qui l'oblige à se gratter sans cesse, souvent avec fureur, au point de se faire saigner et de s'arracher de petits lambeaux d'épiderme. D'une manière générale, la peau est souple, amincie, squameuse, plissée ; et l'un de nos chiens, par ailleurs très amaigri, dont toute la face était ainsi altérée, et ne présentait plus que quelques touffes de poil, avait un facies très curieux de vieux singe.

Ces accidents peuvent survenir chez des animaux en parfait état général et recevant régulièrement du pancréas cru ou de la pancréatine, mais dont les troubles digestifs ne sont pas complètement corrigés. Ce fut le cas de deux de nos chiens qui avaient pourtant reçu régulièrement 10 grammes de pancréatine ou 300 grammes de pancréas cru par jour depuis la suppression de la sécrétion exocrine. Ces troubles, cependant, peuvent céder assez rapidement si l'on intensifie l'opothérapie, et nous les avons vu disparaître très rapidement chez un de nos animaux après l'administration quotidienne de 600 grammes de pancréas cru et de 80 grammes de pancréatine. Nous avions en outre ajouté 100 grammes de glucose à la ration alimentaire (300 grammes de pain, 600 grammes de viande dégraissée, 40 grammes de végétaline) ; tant et si bien que le poids du chien passa en moins d'un mois de 16kg,100 à 21kg,100.

Il semble bien que les accidents cutanés ci-dessus décrits soient liés à des phénomènes de carence par défaut de libération dans le tube digestif de certaines substances à partir des grosses molécules protéiques. Nous avons vu d'ailleurs que seule la trypsine est capable d'attaquer la kératine. C'est ainsi qu'Hedon obtint la cessation immédiate du prurit en donnant de la cystine ; et l'adjonction supplémentaire de fleur de soufre à la ration quotidienne amena en deux mois la guérison complète de la dermatose et la repousse des poils. L'administration d'os frais et de débris de cuisine, ainsi que la pancréatine, permirent également, comme dans le cas que j'ai observé avec P. Mauriac, la suppression de l'ophtalmie et de l'opacification cornéenne.

5° *Dégénérescence graisseuse du foie.* — Elle fut signalée pour la première fois chez les chiens dépancréatés par Minkowski, et ultérieurement dans les mêmes conditions par Boccardi, Lombroso et Mirabile, Fischer, Mac Leod, Chaikoff, Mac Leod et Markowitz, Mauriac et Aubertin, Hershey et Soskin, Best.

Avec A. Lacoste et Saric, nous avons observé le même phénomène chez des chiens porteurs d'une greffe pancréatique sous-cutanée selon la méthode d'Hedon. Avec A. Lacoste et Castagnou (1), nous avons obtenu à maintes reprises également une dégénérescence graisseuse du foie chez des chiens à sécrétion pancréatique exocrine supprimée par résection des canaux pancréatiques.

Enfin, Berg et Zucker, G. Lœwy (2), en dérivant à l'extérieur le suc pancréatique, par la méthode de Peyton Rous, ont abouti au même résultat.

La dégénérescence se constitue d'une manière progressive et assez rapide. En trois mois chez un chien porteur d'un greffon pancréatique, en trois à quatre mois chez des animaux à canaux pancréatiques ligaturés, elle était déjà extrêmement accentuée. L'opothérapie faite à doses insuffisantes pour empêcher cette lésion peut cependant en retarder l'évolution. C'est ainsi que nous l'avons observée chez le chien diabétique dont nous avons rapporté l'histoire avec P. Mauriac, et qui vécut quinze mois en recevant un peu de pancréatine par périodes seulement.

A doses plus importantes, l'opothérapie permet d'éviter cette complication. Ainsi le chien diabétique d'Hedon, maintenu en vie pendant cinquante-sept mois par l'insuline et le pancréas cru ou la pancréatine, ne présentait pas d'altérations apparentes du foie. Chez plusieurs chiens dépancréatés, traités par la pancréatine, à la dose de 10 à 20 grammes par jour, nous n'avons pas constaté de foie gras, même après de nombreux mois (quinze mois dans le cas du chien Joseph ; neuf mois dans celui du chien Arthur). Le chien 34, dont le pancréas est complètement dégénéré, par suite de la résection des canaux, et qui depuis trois ans et demi a reçu journellement 300 grammes de pancréas cru et 40 grammes de pancréatine, n'a jamais présenté la moindre lésion de son foie, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte à de multiples reprises, non seulement par des examens fonctionnels, mais encore par des biopsies répétées.

Chose curieuse, l'opothérapie pancréatique réussit beaucoup plus aisément à empêcher la destruction du foie qu'à combattre les troubles trophiques cutanés dont nous avons parlé plus haut. Ainsi les chiens 23 et 24, qui vécurent plus de deux ans après la ligature de leurs canaux pancréatiques et reçurent journellement 10 grammes de pancréatine, furent atteints tous deux d'une dermatose prurigineuse intense ; mais leur foie ne présentait pas de dégénérescence graisseuse.

Fischer (3), Mac Leod (4) ont cru remarquer que l'atteinte du foie était plus prononcée quand les animaux avaient été soumis à un régime carné. Pourtant, avant d'être traité par l'opothérapie pancréatique, notre chien 34, chez lequel la ligature des canaux entraîna d'emblée l'atrophie progressive du pancréas sans qu'à aucun moment ne se produisît de régénération canalaire, reçut pendant six mois une alimentation ne comprenant journellement que 700 grammes de viande dégraissée. Or, une biopsie faite au bout de ce délai chez cet animal, d'ailleurs squelettique, ne nous montra pas d'infiltration graisseuse

(1) E. AUBERTIN, A. LACOSTE et CASTAGNOU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 149.

(2) G. LŒWY, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 1305.

(3) FISCHER, *The Americ. Journ. of Phys.*, 1924, t. LXVII, p. 634.

(4) MAC LEOD, *Monograph. of Physiology*, 1926, t. VII, p. 78.

appréciable au niveau du foie. Celle-ci était par contre déjà visible au bout d'un mois chez le chien 14, dont la ration quotidienne était composée de 300 grammes de viande non dégraissée et de 300 grammes de pain.

Avec A. Lacoste et R. Castagnou (1), nous avons pu suivre l'évolution des lésions hépatiques observées dans ces conditions chez trois chiens à canaux pancréatiques réséqués. Au début, il s'agit d'une simple infiltration graisseuse, sans altération des cellules, de topographie diffuse, sans systématisation dans les lobules. Mais par la suite les lésions s'accusent à la périphérie de ces derniers, qui présentent ainsi deux zones distinctes dont l'importance relative est en rapport avec le degré d'extension du processus dégénératif : une zone périphérique entièrement dégénérée et une zone centrale d'infiltration simple.

Dans la zone dégénérée, les cellules hépatiques sont presque toutes transformées en grosses vésicules adipeuses sphériques, tassées les unes contre les autres, effaçant complètement les capillaires sanguins. De place en place, de rares éléments disséminés, isolés ou groupés en amas de quelques unités, persistent en conservant leurs constituants essentiels, tout en renfermant dans leur protoplasma de nombreuses petites gouttelettes graisseuses. Les cellules de Kuppfer ne sont plus identifiables, et les fibres grillagées du reticulum disparaissent totalement ou en grande partie.

Dans la région centrale, en état de simple infiltration graisseuse, les cellules hépatiques restent très reconnaissables. Les travées de Remak conservent leur ordonnance typique bien que les espaces capillaires soient manifestement plus dilatés qu'à l'état normal. Les cellules sont remarquables par la présence de nombreuses gouttelettes graisseuses infiltrant largement le cytoplasme et confluant parfois en boules plus volumineuses. D'une façon générale, la surcharge adipeuse est d'autant plus accusée qu'on examine des cellules plus voisines de la zone dégénérée. Les cellules de Kuppfer sont encore visibles et renferment pour la plupart un petit nombre d'enclaves graisseuses. Le reticulum est conservé et d'aspect normal.

Les réactions classiques utilisées pour l'identification des lipides montrent que, dans leur ensemble, ces enclaves sont constituées par des graisses neutres.

En plus de ces lésions, il existe des altérations notables des espaces de Kiernan, dont beaucoup, de petite taille, disparaissent et sont remplacés par du tissu conjonctif un peu condensé, et dont les autres, plus gros, montrent des processus d'endophlébite oblitérante des vaisseaux porte et des phénomènes de dégénérescence graisseuse des voies biliaires. Les veines centro-lobulaires présentent également des réactions, mais en général moins accusées.

Au total, les lésions destructives peuvent être considérables. Chez le chien 9, dont les canaux avaient été liés quatre mois avant, les trois quarts périphériques environ des lobules hépatiques étaient dégénérés ; et chez le chien 8, opéré de la même manière trois mois avant, il n'existait plus qu'un petit nombre de rangées cellulaires (3 à 8 en moyenne) autour de la veine centro-lobulaire. On comprend combien de telles altérations peuvent hâter la mort de l'animal.

La pathogénie de ces dégénérescences graisseuses a soulevé quelques discussions. Avant l'ère insulinienne, se basant sur des faits observés chez le chien dépancréaté, Lombroso (2) admit que la cause de ces lésions résidait dans le déficit de la fonction interne du pancréas. Mais ultérieurement Fischer, ayant constaté la même altération chez des animaux diabétiques traités par l'insuline, se demanda si cette dernière était la seule hormone intervenant dans la glycorégulation. Pour Santenoise, la vagotonine aurait d'ailleurs la propriété d'empêcher la fonte graisseuse du foie chez les chiens dépancréatés. Valdiguié (3), de son côté, ayant observé des foies gras chez trois chiens dépancréatés qui avaient reçu constamment de la pancréatine, mais dont le traitement insulinique avait été interrompu à diverses reprises, et aussi chez deux diabétiques qui n'avaient pas présenté de signes d'insuffisance pancréatique externe et dont les acini étaient au reste normaux, conclut que la dégénérescence hépatique ne relève pas de la carence de la sécrétion externe, mais de celle de

(1) A. LACOSTE, E. AUBERTIN et R. CASTAGNOU, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 151.

(2) LOMBROSO, *Archivio di Fisiologia*, 1923, t. XXVI, p. 235.

(3) VALDIGUIÉ, *Thèse Toulouse*, 1934.

la sécrétion interne. Plus spécialement, il l'attribua à la cétose, car, en inoculant des chiens normaux pendant plusieurs semaines avec de l'acétone, il dit avoir obtenu des lésions importantes du foie.

Il est possible que le diabète puisse contribuer à provoquer la dégénérescence graisseuse hépatique. Mais le fait que nous ayons observé celle-ci chez des chiens à canaux pancréatiques réséqués et dont le pancréas endocrine continuait à assurer sa fonction d'une manière satisfaisante, les observations analogues faites par Berg et Zucker, par Lœwy chez des animaux dont le suc pancréatique était drainé à l'extérieur par le procédé de Peyton Rous et qui n'étaient pas diabétiques montrent à l'évidence que la suppression de la sécrétion exocrine suffit à elle seule à faire dégénérer la glande hépatique.

C'est ainsi que Mac Leod a attribué l'altération de cette glande à l'imperfection de la digestion provenant de la suppression dans l'intestin du suc pancréatique. Les observations histologiques que nous avons faites avec A. Lacoste et R. Castagnou, et qui sont rapportées plus haut, plaident en faveur de cette conception. On sait en effet, depuis les travaux de R. Noël et de ses collaborateurs, de N. Fiessinger, de J.-F. Martin et G. Albot, que le lobule hépatique fonctionne, à l'état normal comme à l'état pathologique, de la périphérie vers le centre. Si l'on considère que ce mode de fonctionnement est lié aux conditions particulières de la circulation du lobule qui s'effectue dans le même sens, on est amené à conclure que, dans le cas présent, l'évolution progressive de la dégénérescence, qui se fait précisément de la périphérie du lobule vers son centre, concorde avec cette hypothèse que le processus est lié à l'arrivée par le sang porte de substances toxiques incomplètement désintégrées du fait de la carence du suc pancréatique.

Hershey et Soskin, Best ont pensé cependant que le suc pouvait contenir une substance indéterminée, hormone, phospholipide, choline capable d'exercer normalement une action inhibitrice sur la formation des dépôts de graisse dans le foie. Lœwy, n'ayant pas observé de foie gras chez deux chiens dont il avait abouché quarante-trois jours et cinq mois auparavant le canal pancréatique principal dans l'uretère droit, a pensé que cette hypothétique substance avait pu être résorbée au niveau des voies urinaires. Cependant, le délai fut bien court pour l'un de ses deux animaux ; et par ailleurs, bien que l'auteur ait constaté de l'insuffisance de digestion des graisses après repas d'épreuve dans les deux cas, on peut aussi bien se demander si les divers ferments pancréatiques n'ont pas pu être au moins partiellement résorbés et assurer un minimum de digestion. On sait qu'après la résection des canaux pancréatiques les troubles digestifs n'apparaissent pas aussitôt, vraisemblablement par suite d'une telle résorption au niveau des acini en état de rétention. Or non seulement chez les deux chiens de Lœwy il n'est pas impossible qu'un tel processus se soit produit au niveau des voies urinaires, mais de plus, chez l'animal qui survécut cinq mois, la canule de dérivation s'obstrua à un moment d'ailleurs imprécisé, tant et si bien que la fin de l'expérience, dit lui-même l'auteur, équivalut « à la ligature des canaux pancréatiques ».

En définitive, on ne peut encore formuler que des hypothèses sur la pathogénie des dégénérescences graisseuses du foie consécutives à la suppression de la sécrétion acineuse.

III. — Conclusions et déductions thérapeutiques.

Il découle des données exposées précédemment que le suc pancréatique est indispensable à la nutrition, du moins pour des animaux omnivores comme le chien, et que sa privation entraîne de tels troubles dans les processus de la digestion qu'il en résulte des phénomènes de carence impressionnants, une dénutrition progressive, une dégénérescence graisseuse grave du foie, et finalement la mort de l'animal dans un état d'extrême cachexie.

Que la suppression de la sécrétion pancréatique soit brutalement réalisée par pancréatectomie totale, ou que la résorption de ferments pancréatiques en rétention dans la glande par suite de la ligature des canaux puisse amoindrir momentanément, pendant les premiers temps de la dégénérescence de l'organe, le déficit en suc acineux dans le tube digestif, le résultat final est, précocement dans le premier cas, plus tardivement dans le deuxième, toujours du même ordre. Aucune suppléance ne s'exerce, ni dans un cas ni dans

l'autre, de façon suffisante pour empêcher la déchéance progressive de l'animal. Le pancréas acineux est donc un organe vital, comme l'est également le pancréas endocrine.

Fort heureusement, on peut, dans une grande mesure, parer à la déficience de l'un comme de l'autre par une opothérapie bien comprise ; mais à la condition, en ce qui concerne du moins l'opothérapie externe, de ne pas se fier à la posologie ordinairement observée en pareil cas en clinique humaine.

Nous avons vu qu'Hedon a réussi à maintenir en vie pendant cinquante-sept mois un chien dépancréaté en lui donnant non seulement de l'insuline, mais aussi 50 grammes de pancréas cru par jour. L'auteur signale cependant que cette pratique ne corrigeait que très imparfaitement l'insuffisance digestive de l'animal, qui présenta du xérosis et une dermatose prurigineuse. En ajoutant, par contre, à la ration alimentaire du chyme prélevé chez un autre chien porteur d'une fistule duodénale, et en digestion de viande, les fonctions intestinales s'améliorèrent sensiblement, au point de devenir presque normales.

Nous n'avons pas utilisé ce procédé, mais avec R. Castagnou et R. Martinet, chez des chiens privés de sécrétion pancréatique, nous avons étudié en fonction du régime l'activité thérapeutique du pancréas cru et de la pancréatine commerciale d'après les effets produits à la fois sur l'état général, l'aspect macroscopique et microscopique des selles et les rapports de l'azote et de la graisse fécales à l'azote et à la graisse alimentaires.

L'expérience nous a montré que le pancréas cru et frais administré seul, à la dose de 50 à 100 grammes par jour, est tout à fait insuffisant, et qu'il faut en donner au moins 300 grammes quotidiennement. Encore n'obtient-on de cette manière que des résultats fort imparfaits. Chez un chien nourri exclusivement de viande dégraissée, ce mode de traitement rendit les selles moins liquides, moins abondantes, diminua le pourcentage d'élimination fécale de l'azote de 50 p. 100 et permit une dénutrition moins rapide de l'animal. Par contre, l'examen microscopique des selles n'en montra pas moins de nombreuses fibres musculaires inattaquées. Le fait de porter la ration de pancréas à 600 grammes par jour ne changea pas sensiblement ces résultats.

Chez les chiens soumis à un régime mixte, comprenant de la viande, du pain et des graisses, le pancréas cru, même à la dose de 300 et 600 grammes par jour, améliore moins bien les troubles digestifs que la pancréatine administrée en forte quantité. Les fèces restent encore abondantes, molles, pâteuses. De l'amidon intact se retrouve en quantité sur les frottis de selles : ils bleuissent intensément au contact de l'iode. Pour diminuer la stéarrhée, il faut donner au moins 600 grammes de pancréas frais par jour. Et, si l'excrétion azotée est sensiblement améliorée par cette pratique, on retrouve cependant encore au microscope une très grande proportion de fibres musculaires intactes.

Administrée à la dose de 1 à 5, et même 10 grammes par jour, la pancréatine corrige également très imparfaitement les troubles de la nutrition liés à la déficience de la sécrétion exocrine. Des doses quotidiennes de 10 grammes semblent suffire à prévenir l'apparition d'une dégénérescence graisseuse du foie, mais non celle de dermatoses prurigineuses (chiens 23 et 24). Chez notre chien porteur d'une greffe d'Hedon nous avons vu survenir, malgré l'administration de 20 grammes de pancréatine par jour, une alopécie d'ailleurs peu intense. Il faut donner au moins 40 grammes de pancréatine par jour pour voir les selles redevenir apparemment à peu près normales. L'action de la préparation donnée à cette dose est surtout nette sur la digestion des graisses dont le pourcentage d'élimination diminue très fortement et sur celle de l'amidon dont on ne trouve plus que quelques rares grains dans les selles. Par contre, à l'examen microscopique, on observe toujours de nombreuses fibres musculaires intactes, bien que le taux de l'azote fécal soit cependant très abaissé. A la dose de 80 grammes, la pancréatine ne donne pas sensiblement de meilleurs résultats qu'à la dose de 40 grammes.

Exception faite de l'administration de suc pancréatique frais recueilli par fistule duodénale chez un donneur sain en état de digestion de viande, selon la technique d'Hedon, la meilleure manière de combattre l'insuffisance digestive consécutive à la suppression de la sécrétion exocrine du pancréas consiste en définitive, pour un chien de 15 à 20 kilogrammes soumis à un régime mixte, à donner

une dose quotidienne de 300 grammes de pancréas cru et de 40 grammes de pancréatine. Si on opère ainsi, on est à peu près certain d'obvier aux accidents de cette suppression. Il n'est pas besoin, dans ces conditions, d'adjoindre de la cystine ou du soufre à l'alimentation, comme il faut le faire quand apparaissent les phénomènes de carence à localisation cutanée. Il est toujours bon cependant de donner aux animaux des os frais. Enfin une excellente pratique, qui nous a souvent permis de rendre rapidement à nos chiens embonpoint et vigueur, consiste à leur faire prendre du sucre directement assimilable sous forme de glucose. Mais, si la quantité de pancréatine mélangée journellement à froid à la ration alimentaire est suffisante, ceci n'est pas nécessaire.

On voit, d'après les données précédentes, que les doses de pancréatine que l'on emploie habituellement en clinique humaine sont très loin de celles que l'expérimentation indique comme nécessaires à la correction des troubles occasionnés par la privation de la sécrétion acineuse chez le chien. Certes, il faut se garder de conclure de l'animal à l'homme. Il est logique cependant de penser que, si les résultats thérapeutiques que l'on obtient ordinairement chez les malades atteints d'insuffisance pancréatique externe sont si souvent médiocres, c'est parce que les préparations employées à cet effet ne sont pas données à doses suffisantes ; et d'autant plus qu'afin de ne pas exposer la poudre ou les extraits de pancréas à l'action de la pepsine gastrique il est d'usage de les enrober dans des enveloppes de kératine. Mais comme seule la trypsine peut réellement attaquer cette substance, et qu'il s'agit précisément de combattre la déficience de ce ferment, il n'est pas surprenant que l'on retrouve parfois les pilules intactes dans les selles.

Il est probable qu'une partie du pancréas frais et de la pancréatine administrés *per os* est neutralisée par le suc gastrique ; et c'est la raison sans doute pour laquelle il est nécessaire de donner des quantités aussi considérables. Il faudrait peut-être des doses de ferments moins grandes si on pouvait aisément les porter chaque jour directement dans l'intestin par sonde duodénale ; mais il s'agit là d'un procédé d'exception, et dans la pratique il apparaît rationnel de donner aux sujets présentant une déficience de leur sécrétion acineuse des quantités de pancréatine, en poudre, infiniment plus considérables que celles qu'il est usuel de prescrire.

Nous avons eu l'occasion d'appliquer cette donnée chez deux malades de notre clientèle, atteints de pancréatite chronique avec diabète maigre et diarrhée graisseuse profuse. Alors que l'insuline seule ou associée à l'absorption de quelques pilules kératinisées de pancréatine commerciale n'enrayait pas la dénutrition, l'administration de 15 à 20 cachets par jour de 1 gramme de pancréatine chacun améliora immédiatement les troubles digestifs et permit à ces malheureux de reprendre aussitôt du poids.

R. Saric a rapporté récemment une observation analogue relative à un malade, que j'ai vu également dans le service de M. Mauriac, et chez lequel l'administration de 10 grammes de pancréatine deux fois par jour amena la suppression presque complète de la diarrhée et un gain de poids de 10 kilogrammes, en trois mois, alors que pendant les six mois précédents l'amaigrissement et les troubles digestifs n'avaient cessé de croître malgré la prise quotidienne de 3 grammes de poudre de pancréas commerciale sous forme de pilules.

L'écueil d'une telle thérapeutique est dans le coût fort élevé de la pancréatine. Mes deux diabétiques, de condition modeste l'un et l'autre, ne purent continuer longtemps à subvenir aux frais nécessités par l'administration quotidienne d'insuline et de pancréatine en forte quantité, et ils durent rapidement se contenter de doses et de résultats médiocres...

D'une manière générale, cependant, on n'a pas ordinairement affaire en clinique à des déficits de suc pancréatique aussi complets que ceux que l'on réalise expérimentalement ; et l'opothérapie doit pouvoir être faite le plus souvent avec des doses moins importantes que celles que nous avons trouvées nécessaires chez l'animal dépancréaté. Mais il n'en résulte pas moins des données qui précèdent qu'il faut reviser la posologie classique habituellement observée dans l'usage de la pancréatine et des préparations à base de pancréas, et dépasser hardiment et sans crainte les indications fournies à cet égard par les formulaires. C'est à ce prix seulement que l'on peut espérer corriger d'une façon satisfaisante la déficience du pancréas exocrine, organe vital.

LA PROTAMINE-ZINC-INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

PAR

F. RATHERY et P. FROMENT
Professeur de clinique thérapeutique, Membre de l'Académie de médecine.
Ancien chef de clinique à la Faculté, Médecin assistant à la Pitié.

Grâce à l'insulinothérapie, associée à des règles diététiques précises, le pronostic du diabète consomptif a été considérablement amélioré, et nous ne saurions trop insister sur la transformation profonde de la situation du diabétique depuis la découverte de Banting et Best.

Il faut reconnaître, cependant, que l'injection d'insuline ne reproduit pas la sécrétion normale, sécrétion constamment adaptée aux besoins de l'organisme et maintenant la glycémie entre des limites très rapprochées.

L'introduction sous-cutanée de l'hormone pancréatique déficiente possède, en effet, une action hypoglycémiante et rapide brève qui commence au bout de quinze à trente minutes, et dure, suivant la dose prescrite, de trois à huit heures. Aussi est-il nécessaire de faire l'injection immédiatement avant le repas et de multiplier dans certains cas le nombre des injections quotidiennes, ce qui constitue pour le malade une véritable sujétion. La rapidité d'action de l'insuline injectée peut entraîner, d'autre part, chez des sujets présentant une instabilité particulière de leur glycémie, une réduction soudaine et rapide de l'hyperglycémie et provoquer des accidents d'hypoglycémie ; parfois même on peut voir se succéder dans la même journée des vagues d'hypoglycémie génératrices d'accidents et des vagues d'hyperglycémie génératrices de glycosurie, le sujet se plaignant d'accidents hypoglycémiques presque quotidiens et conservant cependant une glycosurie nullement négligeable. La diminution de la dose d'insuline prescrite à chaque injection et la multiplication du nombre de celles-ci permettent d'atténuer, dans une certaine mesure, ces inconvénients, mais elle rend l'insulinothérapie très difficile à faire accepter des malades.

Ce sont de tels faits qui ont conduit différents auteurs à rechercher un produit daus lequel l'insuline, rendue plus ou moins partiellement insoluble, ne serait livrée à l'organisme que plus lentement, et au fur et à mesure de ses besoins.

1) On a essayé de *combiner ou de mélanger l'insuline à un certain nombre de corps pour la rendre insoluble :* la gomme arabique (Burgess, Campbell, Osman, Payne et Poulton, de Jongh et Laqueur) ; la gélatine (Thiel, Ruhmann et Huger, Broun) ; la lécithine (Suranyi et Szalai) ; le tanin et les ferri-cyanures (Maxvell et Bischoff, Nitzecu et Sécareanu).

On a essayé également d'associer l'insuline à des vaso-constricteurs : insuline adrénalinée (J.-V. Clausen), insuline-dépôt de Brunnengraber qui utilise l'action de l'extrait post-hypophysaire.

On a essayé enfin de mettre l'insuline en suspension huileuse, pensant ainsi retarder son absorption. Dans la même catégorie, il faut ranger les pâtes à l'insuline, où cette hormone est en suspension dans un système colloïdal auquel sont adjoints certains éléments destinés à régulariser l'absorption (oléates).

Toutes ces préparations qui se proposaient de ralentir par des moyens physiques ou physiologiques le passage dans les humeurs d'une insuline soluble présentent, en réalité, une action hypoglycémiante irrégulière et ne peuvent être retenues dans le domaine pratique.

2. *Hagedorn orienta ses travaux dans un sens tout à fait différent* et chercha à obtenir une insuline *insoluble* dans les milieux organiques, insuline dont l'attaque par les tissus où on la dépose est nécessaire pour que l'hormone soit mise en circulation.

Nous rappelons que la solubilité de l'insuline se comporte différemment suivant l'acidité du milieu dans lequel elle se trouve ; elle est insoluble lorsque le *p*H est à l'intérieur d'une zone limitée, située de part et d'autre de *p*H 5,2 (point iso-électrique) et est au contraire soluble pour toute autre réaction plus ou moins acide. Ceci nous fait d'ailleurs comprendre pourquoi l'insuline ordinaire, présentée en solutions acides dont le *p*H se tient entre 2,8 et 3,5 (les solutions à *p*H plus élevé perdent leur action hypoglycémiante), est d'autre part soluble dans les milieux organiques, la réaction de ceux-ci (*p*H = 7,4) étant très éloignée de son point iso-électrique.

Partant de ces notions, Hagedorn se demanda s'il était possible de créer une insuline dont le point iso-électrique soit proche de la réaction neutre des milieux humoraux (soit $pH = 7,4$), ce qui lui permettrait de rester précipitée après l'injection et de ne diffuser que très lentement dans l'organisme. Il eut ainsi l'idée de combiner l'insuline avec les diverses monoprotamines étudiées par Kossel qui sont les plus simples des molécules protéiques, et dont le point iso-électrique est remarquablement élevé : 10 à 12. On les trouve surtout dans le sperme des poissons ; Hagedorn utilisa la protamine contenue dans la laitance du saumon et obtint ainsi une préparation désignée sous le nom d'*insuline-protamine* dans laquelle les groupes carboxyles de l'insuline se lient aux groupes aminés de la protamine. L'action prolongée (douze à dix-huit heures) de cette insuline-protamine est en rapport avec le temps nécessaire à la rupture de ces liaisons, rupture qui libère l'insuline ordinaire immédiatement soluble dans le milieu organique.

Les résultats obtenus par les médecins danois ont été confirmés par de nombreux auteurs : en Amérique (Joslin ; Root, White, Marble et Stolz ; Sprague, Blum, Osterberg et Wilder ; Allen ; Smith ; etc.) ; au Canada (Kerr, Best, Campbell et Fletcher ; Rabinovitch et ses collaborateurs ; etc.) ; en Angleterre (Lawrence et Asher ; Himsworth ; Izod Bennet, Davis, Douglas Garner et Morton Gill) ; en Hollande (Hulst et Vogelenzung).

En France, les essais de cette insuline ont été beaucoup moins démonstratifs (M. Labbé et Boulin ; F. Rathery et de Traverse) et donnaient l'impression que le produit pouvait et devait être amélioré.

3. D'ailleurs la question allait bientôt se renouveler par la substitution à la protamine-insuline de la *protamine-zinc-insuline*.

L'adjonction de zinc à la protamine-insuline résulte d'une *série de recherches, toute différente de celle qui vient d'être résumée.*

Déjà Bertrand et Machebœuf, en 1926, avaient montré que de petites quantités de sels de cobalt ou de nickel administrées en même temps que l'insuline augmentent la quantité de sucre dégradé chez le chien et le lapin, et l'un de nous, en essayant cette médication chez l'homme, avait obtenu chez quelques diabétiques des résultats encourageants.

Plus tard, Maxvell et Bischoff (1935) augmentent l'action de l'insuline sur la glycémie du rat et du lapin en l'additionnant de chlorure de fer basique, et Fazekas et Himnick (1936) obtiennent un retardement de l'hypoglycémie avec un sel d'aluminium.

Scott et Fischer étudient surtout le rôle des sels de zinc, métal qui se trouve contenu en quantités notables dans le pancréas et dans les insulines commerciales.

Scott (1934) montre que la cristallisation de l'insuline peut être facilitée par l'addition, à une solution tamponnée d'insuline, de chlorure de zinc ou d'autres chlorures métalliques (nickel, cobalt, cadmiun). En collaboration avec Fischer (1935), il étudie surtout l'action des différents sels de zinc sur le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline. Il démontre que l'addition de sels de zinc à l'insuline a pour effet de *retarder* l'action de cette dernière ; si l'on supprime le zinc, l'influence retardatrice disparaît. Il en est de même lorsque le sel de zinc est ajouté à l'association protamine-insuline ; le complexe ainsi obtenu, dénommé protamine-zinc-insuline, contient une très faible proportion de métal (1 milligramme de zinc pour 500 unités d'insuline).

On ne peut donner actuellement aucune explication satisfaisante des changements notables constatés dans la propriété physiologique de l'insuline après l'addition des sels de zinc.

L'action hypoglycémiante du zinc semble devoir être exclue, car des injections de sulfate de zinc n'influenceraient pas la glycémie, et l'injection *séparée* d'insuline et de chlorure de zinc n'entraînerait pas de modifications des effets de l'insuline.

Joslin pense, avec Best, que l'addition de zinc prolonge l'action de la protamine-insuline en libérant plus graduellement l'insuline.

La protamine-zinc-insuline se présente comme un produit complexe que l'on peut considérer comme une protamine-insuline additionnée d'une petite quantité de zinc : 1 milligramme pour 500 unités. On est très loin ainsi des doses toxiques de ce corps ; un individu soumis à un traitement insulinique comportant l'injection journalière de 100 unités de protamine-zinc-insuline pendant quatorze ans ne recevrait pas, en effet, un poids total de 1 gramme de zinc.

Primitivement, les constituants du complexe étaient présentés *isolément* ; le médecin ou le malade devait, au moment de l'usage, mélanger la solution d'insuline et de zinc à la solution contenant la protamine et le sel tampon destiné à ramener le *p*H du mélange à 7,2. Actuellement, elle est *présentée toute prête à l'emploi*, dans un seul flacon, mais la solution est trouble car elle contient un précipité à l'état de fine suspension. Il est donc nécessaire d'agiter fortement le flacon avant de prélever la quantité à injecter, faute de quoi on risquerait d'avoir des inégalités d'action suivant que l'on prélève le liquide surnageant ou le fond. Il nous est arrivé ainsi d'observer des malades qui présentaient des réactions insuliniques à des dates déterminées, correspondant toujours à l'utilisation de la fin de l'ampoule.

La solution titre ordinairement 40 unités par centimètre cube, et il faudra toujours insister auprès du malade sur ce point, surtout s'il s'agit d'un diabétique ancien, utilisant l'insuline ordinaire habituellement dosée à 20 unités par centimètre cube.

L'injection enfin devra être faite dans le tissu cellulaire sous-cutané, et non dans le muscle, car cette dernière voie d'introduction diminuerait considérablement la lenteur d'absorption du produit.

Cette variété d'insuline est utilisée avec succès, depuis longtemps déjà, à l'étranger : Joslin, Edwin, J. Kepler, Best, Rabinovitch, Lawrence et Archer, Himsworth, etc. En France, elle n'est autorisée que depuis relativement peu de temps, et elle n'a donné lieu qu'à un nombre restreint de travaux : Schwab ; Boulin ; F. Rathery, P. Froment et de Traverse. Nous avons à l'heure actuelle plus de 200 diabétiques consomptifs en traitement avec cette insuline-protamine-zinc, que nous utilisons chez certains d'entre eux voici déjà plus d'un an et demi ; nous analyserons en détail dans un travail ultérieur les résultats que nous avons obtenus, et qui sont dans la majorité des cas satisfaisants. Dans cette étude, nous nous en tiendrons au strict domaine de la pratique courante, et nous envisagerons successivement :

1° *Les avantages et inconvénients de la protamine-zinc-insuline ;*

2° *Les indications de son emploi ;*

3° *La manière de la prescrire ;*

4° *Les résultats que l'on peut obtenir.*

5° *Les accidents de la médication.*

A. — Avantages et inconvénients.

a. **Avantages.** — Les avantages de cette insuline sont dus à sa *lente pénétration dans l'organisme*. L'insuline ordinaire, en effet, commence à baisser le taux du sucre sanguin quinze à trente minutes après l'injection et ne prolonge guère son effet au delà de huit à dix heures, même avec de fortes doses ; la protamine-zinc-insuline, au contraire, ne commence à agir que plusieurs heures (trois à six) après son emploi, atteint son maximum au bout de dix à douze heures et continue son action pendant vingt à vingt-quatre heures quand elle est injectée à doses modérées, et parfois plus longtemps quand la dose prescrite est plus forte.

Cette action lente et prolongée, en intervenant efficacement sur le trouble du métabolisme glucidique pendant une longue période, permet de réduire ainsi le nombre des injections quotidiennes et d'agir encore sur la montée hyperglycémique nocturne, si fréquente dans les diabètes sévères.

Du fait de cette action lente, la chute du sucre sanguin se fait, d'autre part, plus graduellement qu'avec l'insuline ordinaire, et on évite ainsi les fortes oscillations d'hyperglycémie et d'hypoglycémie génératrices d'accidents plus ou moins sévères.

Diminution du nombre des injections quotidiennes, atténuation dans certains cas des manifestations d'hyperinsulinisme, tels sont les avantages précieux de cette insuline.

b. **Inconvénients.** — Il faut reconnaître cependant que l'action lente et graduelle de la protamine-zinc-insuline présente parfois de sérieux inconvénients.

Elle ne permet pas, en effet, d'agir efficacement quand on veut obtenir une action rapide. Elle ne permet pas non plus, dans bien des cas, de lutter, contre la forte ascension du sucre sanguin qui suit, chez certains diabétiques sévères, l'absorption de glucides, et *elle ne peut contrôler ainsi la poussée hyperglycémique qui apparaît après les repas.*

Il existe encore un autre inconvénient sur lequel nous voulons insister ; nous n'avons pas en vue ici son coefficient individuel d'utilisation qui joue pour chaque malade, et que l'on

observe aussi bien avec l'insuline ordinaire, mais l'*inégalité de son action d'un jour à l'autre*, que l'on peut noter tout particulièrement chez certains diabétiques du fait d'une certaine variabilité dans l'absorption du produit.

B. — Indications et contre-indications.

Les indications de l'emploi de cette insuline sont tirées des considérations précédentes.

On ne la prescrira donc pas *quand il faut agir rapidement et de façon massive*, comme dans le coma diabétique.

On ne la prescrira pas, non plus, quand le sujet *ne peut se soumettre à des règles diététiques précises et être placé sous une direction médicale avertie* ; elle est en effet beaucoup plus délicate à manier que l'insuline ordinaire, et on peut assister à des accidents parfois fort graves si l'on ne s'entoure pas de toutes les garanties.

En dehors de ces cas, elle peut *être essayée* dans les diverses variétés de diabète consomptif, le seul diabète qui soit justiciable d'ailleurs de la cure insulinique ; nous insistons sur ce point parce qu'à l'étranger le traitement insulinique est souvent prescrit à tous les diabétiques, même aux diabétiques simples, c'est-à-dire à ceux chez lesquels le seul régime, judicieusement prescrit, est largement suffisant.

Elle est tout particulièrement indiquée dans le cas où plusieurs injections quotidiennes d'insuline sont nécessaires, ainsi que chez les diabétiques ayant des sautes glycémiques faciles et fréquentes ; il ne semble pas pourtant que ces derniers, avec leur glycémie labile, s'accommodent beaucoup mieux de la protamine-zinc que de l'insuline ordinaire.

C. — Comment instituer le traitement avec la protamine-zinc-insuline.

Avant de régler la prescription même de la protamine-zinc-insuline, il faut que le malade soit soumis à un *régime strictement établi et que son activité soit nettement précisée.*

Régime alimentaire et activité du sujet. — Nous n'insisterons pas sur la composition du *régime alimentaire* qui reste, en effet, identique, que le diabétique consomptif reçoive telle ou telle variété d'insuline ; mais nous insistons sur la nécessité absolue de voir les prescriptions diététiques rigoureusement respectées pendant la période d'instauration du traitement insulinique.

La ration quotidienne de glucides pourra varier suivant les circonstances (âge du sujet, existence d'une complication), mais elle reste habituellement modérée ; en règle générale, la majorité des glucides préformés seront fournis chaque jour par une quantité déterminée de lait (200 grammes) et de pommes de terre (300 ou 400 grammes), celles-ci pouvant être remplacées, si le malade le désire, par une quantité déterminée d'un autre aliment grâce aux tables d'équivalence.

Il n'y a, jusqu'ici, rien qui appartienne en propre au traitement avec la protamine-zinc-insuline ; il n'en va plus de même quand il s'agit de *répartir les glucides de la ration alimentaire pendant la journée.* Avec l'insuline ordinaire, en effet, les glucides devaient être donnés au *cours des repas qui suivaient* les injections ; faisait-on une seule injection, tous les hydrates de carbone devaient être absorbés au seul repas qui suivait immédiatement celle-ci. Avec la protamine-zinc-insuline, au contraire, les glucides doivent être pris par *doses fractionnées durant les vingt-quatre heures*, même aux repas ingérés longtemps après l'injection ; il est essentiel, si l'on fait l'injection le matin, de prendre des hydrates de carbone vers 17 heures et au moment du coucher. Nous pouvons donc, l'injection étant pratiquée, par exemple, à 8 heures du matin, adopter la répartition suivante (1) :

Petit déjeuner : 200 grammes de lait ;
Déjeuner : 100 grammes de pommes de terre ;
17 heures : 40 grammes de pain ;
Dîner : 100 grammes de pommes de terre ;
22 à 23 heures : 40 grammes de pain.

On peut également, si l'on craint une action prolongée de la protamine-zinc-insuline jusqu'au lendemain matin, retrancher 50 grammes de pommes de terre du repas de midi et ajouter 20 grammes de pain au petit déjeuner.

Les prescriptions d'ordre diététique nous étant connues, il nous faut encore *régler l'activité du sujet.*

On sait, en effet, que l'exercice musculaire et les efforts peuvent faire baisser le taux du sucre sanguin, et que l'on peut observer dans

(1) Le régime type ne convient pas nécessairement à tous les cas ; sa composition doit être souvent modifiée.

ces conditions, chez certains sujets particulièrement sensibles, des chutes glycémiques marquées. Il est donc indispensable de s'enquérir de la vie du malade avant de prescrire la protamine-zinc-insuline, faute de quoi l'on pourrait observer des accidents cliniques d'hypoglycémie que l'on risquerait d'attribuer à tort au traitement insulinique.

C. — Prescription de la protamine-zinc-insuline.

Deux éventualités sont à envisager :

1° Le malade est déjà soumis au traitement insulinique ;

2° Le malade n'a jamais été traité par l'insuline.

1° Le malade est déjà soumis au traitement insulinique.

Si le traitement insulinique est déjà institué, il faut, avant de substituer la protamine-zinc-insuline à l'insuline ordinaire, déterminer la quantité exacte d'insuline que le malade doit recevoir chaque jour et son mode de répartition pendant les vingt-quatre heures (une ou plusieurs injections). On s'efforcera ainsi d'arriver au maximum de ce qu'il est possible d'obtenir, et les analyses des urines et du sang apprécieront le résultat acquis : disparition du sucre urinaire avec retour, ou non, à la normale de la glycémie à jeun, plus rarement persistance d'une glycosurie plus ou moins importante qu'on ne peut réduire sans voir apparaître des accidents d'hyperinsulinisme.

Ces renseignements sont essentiels ; ils nous fournissent une indication précieuse quant à la quantité de protamine-zinc-insuline à utiliser au début de la cure et nous permettent, d'autre part, de comparer efficacement l'action de l'une ou l'autre de ces deux variétés d'insuline.

On admet en général que la dose de protamine-zinc-insuline représente environ les deux tiers de celle de l'insuline ordinaire, une bonne partie de celle-ci étant détruite dans les tissus et, plus encore, éliminée dans les urines, alors que le composé protamine-zinc, du fait de son absorption lente, présente une déperdition beaucoup moindre. Il ne s'agit là cependant que d'une simple indication, car il existe un coefficient personnel d'utilisation très variable d'un sujet à l'autre ; nous avons vu des sujets n'avoir besoin que d'une dose moitié moindre, d'autres d'une dose identique, d'autres enfin d'une dose supérieure. Il n'en reste pas moins que cette indication est utile à connaître pour établir la dose de départ quand on passe de l'insuline ordinaire à la protamine-zinc-insuline.

Suivant les cas, on devra pratiquer une *injection unique de ce composé*, ou *associer au contraire son action à celle de l'insuline ordinaire*.

1er CAS : **Une seule injection de protamine-zinc-insuline est suffisante.** — Pour établir la dose de protamine-zinc-insuline à injecter, c'est-à-dire la dose qui permet de faire disparaître la glycosurie et de maintenir le sucre sanguin le matin à jeun à un taux normal sans provoquer cependant d'accidents d'hypoglycémie, il faut *procéder par tâtonnements*.

Le malade étant soumis au régime indiqué précédemment et ingérant les glucides de sa ration par doses fractionnées, comme il a déjà été dit, recevra le *matin* avant le petit déjeuner une injection *sous-cutanée* de protamine-zinc-insuline dont la dose correspondra à la *moitié de la dose totale d'insuline ordinaire utilisée* ; elle sera donc comprise habituellement entre 20 et 35 unités, et ne dépassera pas en tous cas 40 unités, car l'injection *unique* de protamine n'est pratiquée au départ que chez les sujets dont le diabète ne nécessite pas plus de 80 unités d'insuline chaque jour.

Avant de juger le résultat obtenu, il faut attendre *plusieurs jours* (trois à six), ce délai étant nécessaire pour apprécier l'effet d'une dose.

Si la glycosurie persiste, ce qui est la règle, on n'augmentera les doses que très lentement et *par petites fractions* de 2 à 4 unités, par exemple, et on administrera toujours le médicament le temps suffisant (quelques jours) pour qu'il puisse faire son effet ; c'est dire que, pour déterminer la quantité exacte de protamine-zinc-insuline à prescrire, il faudra beaucoup plus de temps qu'avec l'insuline.

Pour beaucoup d'auteurs, il ne faut pas dépasser la dose de 45 à 50 unités ; en réalité, il est prudent d'agir ainsi, mais dans quelques cas il *pourra être nécessaire de donner une dose plus élevée sous un contrôle tout particulièrement sévère de la part du médecin* (nous avons pu

atteindre, exceptionnellement il est vrai, des doses de 75 à 80 unités).

Cette injection unique de protamine-zinc-insuline pratiquée le matin à jeun, et ne dépassant pas habituellement 60 unités, permettra bien souvent, dans ces formes de diabètes consomptifs, de faire disparaître la glycosurie et de ramener le taux du sucre sanguin, le matin à jeun, à un chiffre normal ou sensiblement normal.

D'autres fois cependant on voit persister une légère glycosurie dans les urines de vingt-quatre heures, et on note, à certains moments, de légers malaises d'hyperinsulinisme ; il ne saurait être question dans ces cas d'augmenter encore la dose d'insuline. Avant de se décider à associer l'insuline ordinaire à la protamine-zinc-insuline, association que nous étudierons ultérieurement, il sera bon de voir s'il n'est pas possible d'arriver à une meilleure action du traitement en *modifiant la répartition des glucides de l'alimentation* ou en *déplaçant* l'heure de l'injection.

On multipliera donc les examens des urines et du sang durant la journée et même durant les vingt-quatre heures.

On pratiquera, par exemple, le recueil fractionné des urines de la manière suivante, les glucides étant ingérés, ainsi que nous l'avons vu, à 8 heures, à midi, à 17 heures, à 20 heures, et à 23 ou 24 heures :

urines de 8 heures à midi,
urines de midi à 17 heures,
urines de 17 heures à 20 heures,
urines de 20 heures à 23 ou 24 heures,
urines de 23 ou 24 heures à 8 heures le lendemain matin.

On recherchera le sucre dans chaque échantillon, et on le dosera s'il y a lieu ; comme le volume de chaque fractionnement d'urines doit être soigneusement noté, on aura par là même le taux de la glycosurie globale des vingt-quatre heures.

On examinera également le sang le matin à jeun, avant l'injection de la protamine-zinc-insuline, puis à midi avant le repas, à 17 heures, à 20 heures et, si possible, au moment du coucher ; on déterminera ainsi l'évolution de la glycémie en fonction de l'ingestion des glucides et de l'action du médicament.

On se rendra compte ainsi que la protamine-zinc-insuline présente un coefficient d'utilisation et d'action qui est propre à chaque diabétique, et que l'évolution de la glycémie dans le nychthémère est sujette à de grandes variations d'un sujet à l'autre.

Grâce à ces renseignements, on pourra mieux établir, dans certains cas, le juste milieu entre la glycosurie et l'hypoglycémie.

On peut intervenir sur la répartition des glucides.

Existe-t-il uniquement du sucre urinaire dans la matinée ? il faut diminuer la quantité des hydrates de carbone du petit déjeuner et les reporter à 17 heures ou plus tard encore ; existe-t-il de la glycosurie dans la matinée et au début de l'après-midi, alors qu'elle manque dans les autres échantillons ? il faut diminuer la ration des glucides non seulement le matin, mais encore au déjeuner, et reporter comme précédemment cette quantité à un moment plus tardif. Dans tous ces cas, en effet, l'action de la protamine-zinc-insuline paraît trop tardive pour agir efficacement contre l'hyperglycémie qui suit les deux premiers repas.

Parfois les premiers échantillons d'urines contiennent du sucre, et on note de légers malaises dans la deuxième partie de la nuit ; on a intérêt dans ces cas à faire ingérer les glucides, que l'on a supprimés au début de la journée, au moment du coucher, le plus tardivement possible.

On voit tout ce que l'on peut attendre d'une meilleure répartition des repas et de la variation de leur composition.

On peut encore agir d'une autre manière en déplaçant l'heure de l'injection. On peut être amené ainsi à la pratiquer *avant le repas du soir, au moment du coucher* et *même à minuit,* cette modalité d'injection étant à conseiller surtout quand le médicament présente un retard particulièrement prolongé avant d'entrer en action. Il n'est pas nécessaire d'ailleurs que cette injection nocturne soit suivie de l'ingestion de glucides ; elle peut donc être faite pendant le sommeil, ce qui peut présenter un intérêt chez l'enfant. Elle est par contre très difficilement applicable chez un adulte qui travaille et a besoin par conséquent de sommeil, et qui doit se réveiller pour pratiquer lui-même l'injection.

Ainsi, dans bien des cas, on pourra avec une seule injection de protamine-zinc-insuline obtenir le résultat désiré, résultat souvent

supérieur à celui de l'insuline ordinaire employée pourtant en injections quotidiennes fréquentes. Mais nous répétons que chaque cas doit être surveillé attentivement et jugé d'après les résultats des examens des urines et du sang, et qu'on ne peut donner de règles définitives pour faire ce changement *rapidement* sans que l'on ne voie survenir des accidents d'hypoglycémie ou qu'il ne reste un élément diabétique plus ou moins important.

Il faut bien savoir que pendant quelques jours, parfois même pendant plusieurs semaines, on constate une poussée d'hyperglycémie et de glycosurie ; le fait est presque constant.

Il ne faudra donc parler d'échec du traitement que lorsqu'on aura attendu la cessation de la poussée et multiplié les essais concernant la répartition des glucides et le moment de l'injection de la protamine-zinc-insuline. On se rappellera également que l'on peut observer des variations transitoires dans la résorption tissulaire de la protamine-zinc-insuline qui se fait massivement certains jours et insuffisamment à d'autres moments, ce qui entraîne, chez un sujet paraissant jusque-là bien équilibré, une glycosurie importante et transitoire que rien n'explique, ou une brusque hyperglycémie.

Dans certains cas, pourtant, il est nécessaire d'associer les deux variétés d'insuline, soit que le résultat voulu n'ait pas été acquis avec une injection isolée de protamine-zinc-insuline (la dose employée est insuffisante et ne peut être augmentée sous peine de voir apparaître des accidents), soit que le diabète à traiter revête une forme sévère qui nécessiterait au *départ* une quantité beaucoup trop élevée de protamine-zinc-insuline (par exemple un diabète consomptif soigné avec une dose quotidienne d'insuline dépassant 80 unités).

2e CAS : **La protamine-zinc-insuline est associée à l'insuline ordinaire.** — Pour associer la protamine-zinc-insuline et l'insuline ordinaire, on peut procéder de multiples façons.

1) Le malade, étant soumis au régime de base déjà indiqué, recevra le *matin* au petit déjeuner la *protamine-zinc-insuline*, et *avant le repas du soir*, plus rarement *avant le déjeuner et le dîner*, une injection d'*insuline*, celle-ci luttant contre la poussée d'hyperglycémie post-prandiale que la protamine-zinc ne peut arriver à contrôler ou à combattre.

2) On peut pratiquer également les *deux injections* d'insuline le *matin*, la protamine-zinc-insuline, dont l'action est trop lente, ne pouvant agir contre les glucides provenant du petit déjeuner. Les deux insulines peuvent être injectées *séparément* ou, mieux encore, comme le conseille Lawrence, mélangées extemporanément et *injectées dans la même seringue* ; on admet, en effet, que chaque insuline conserve ses propriétés si le mélange n'est effectué qu'au moment même de l'injection.

3) On peut pratiquer encore l'injection de *protamine-zinc-insuline* au moment du *coucher*, son action minimum coïncidant alors avec la période du sommeil, et faire l'injection d'*insuline* avant le *dîner*.

L'heure de l'injection étant réglée, il faut encore préciser les *doses réciproques* de l'une et de l'autre insuline que le malade doit recevoir ; on procédera, comme précédemment, par tâtonnements successifs, en ne modifiant les doses que très lentement et en changeant s'il le faut la répartition des glucides ; on atteindra ainsi le maximum de la dose de protamine-zinc-insuline que l'on est en droit d'utiliser tout en diminuant progressivement les doses d'insuline. On doit s'efforcer, en effet, de n'avoir recours, si possible, qu'à l'administration de deux doses chaque jour.

Pour régler tout ce traitement, on suivra attentivement son malade et on agira, comme précédemment, en procédant à des examens multiples et répétés des urines et du sang : nous n'insistons pas.

L'association insuline, protamine-zinc-insuline devra dans certains cas être longtemps poursuivie ; elle représente la thérapeutique de fonds de certains diabètes consomptifs.

Dans d'autres cas, elle n'en est qu'une étape et permet d'éviter, au moment où on modifie le traitement, qu'une trop brusque réduction de l'insuline entraîne passagèrement une poussée glycosurique très importante avec parfois acétonurie. Il en est ainsi quand on est en présence d'un diabétique recevant une quantité relativement élevée d'insuline, au delà de 80 unités par exemple, et chez lequel la susceptibilité vis-à-vis du nouveau médicament ne nous est pas encore connue. Il est préférable

dans ces cas de ne pas instituer d'emblée une dose de protamine-zinc-insuline supérieure à 40 unités, et d'injecter avant le repas du soir, ou avant les deux repas, une petite quantité d'insuline qui représentera approximativement le tiers de la dose totale que le malade recevait auparavant. Ultérieurement, on augmentera progressivement la dose de protamine-zinc-insuline, et on pourra ensuite bien souvent diminuer parallèlement la quantité d'insuline et arriver à la supprimer complètement.

2° **Le malade n'a jamais été traité par l'insuline.**

Certains auteurs, avec Joslin, estiment qu'il est préférable dans ce cas d'éviter l'étape intermédiaire de traitement avec l'insuline ordinaire, car les malades ayant reçu ce traitement seraient plus sujets que les autres à présenter des accidents d'hyperinsulinisme sous l'action de la protamine-zinc-insuline. Ils prescrivent donc d'emblée ce médicament en utilisant d'abord une petite dose qu'ils élèvent progressivement ensuite; à raison d'une unité par jour, jusqu'à ce que le résultat soit obtenu.

Il nous semble cependant plus indiqué de traiter tout d'abord le malade avec l'insuline ordinaire, en s'efforçant d'obtenir la disparition du syndrome diabétique, avant d'instituer le traitement avec la protamine-zinc. Nous en avons déjà discuté les raisons.

Telles sont les différentes modalités de prescription de la protamine-zinc-insuline. Nous redisons encore combien les *variations individuelles rendent un tâtonnement inévitable* ; les principales variations dont on doit tenir compte sont :

1° *Les variations du retard et de la durée d'action de la médication*, variations conditionnées par un coefficient personnel différent pour chaque malade ;

2° *Les anomalies de la courbe glycémique* qui, chez certains sujets, présente anormalement son acmé le soir ou dans le cours de la journée.

D. — Résultats que l'on peut obtenir avec la protamine-zinc-insuline

Les résultats sont variables, et on peut les classer en plusieurs groupes (1).

Ier groupe. — *Les résultats sont ici remarquables*, et nous pouvons distinguer deux cas :

a. On obtient avec une *seule injection de protamine-zinc-insuline* — représentant en insuline une dose inférieure à celle précédemment prescrite en plusieurs injections — un résultat identique à celui obtenu avec l'insuline ordinaire.

Le sujet ne fait plus qu'une seule injection au lieu de trois ou quatre. Dans un nombre de cas important, la glycémie, qui restait élevée avec l'insuline, retombe à la normale; la glycosurie, qui persistait à un certain taux avec l'insuline qu'on ne pouvait augmenter à cause de phénomènes d'hyperinsulinisme, disparaît ; parfois, cependant, l'hyperglycémie persiste, mais à un taux très inférieur. Le gain est ici très important.

b. Dans d'autres cas, il faut, pour obtenir le même résultat, *associer l'insuline ordinaire à la protamine-zinc-insuline* sans dépasser l'administration d'une seule dose quotidienne d'insuline ordinaire.

Pour tous les cas de ce groupe, la protamine-zinc-insuline procure des avantages certains : réduction du nombre des injections, réduction de la quantité d'insuline pure, effet au moins égal, sinon supérieur, sur l'hyperglycémie et la glycosurie.

IIe groupe. — La protamine-zinc-insuline donne encore des résultats, *mais ils sont imparfaits*. On n'arrive pas avec ce produit, pas plus qu'avec l'insuline, à abaisser nettement ou à faire disparaître la glycosurie, bien qu'avec une seule injection de protamine-zinc-insuline, ou deux injections, l'une de protamine-zinc-insuline, l'autre d'insuline, le résultat soit meilleur qu'avec l'insuline seule. Si l'on veut augmenter les doses de protamine-zinc-insuline, on voit surgir, comme avec l'insuline, des accidents hypoglycémiques.

IIIe groupe. — L'usage de la protamine-zinc-insuline *aboutit à un échec*. Non seulement on ne peut faire disparaître la glycosurie, mais on voit celle-ci atteindre un chiffre beaucoup plus élevé qu'avec l'insuline utilisée isolément et à un taux inférieur. Mais, avant d'admettre cet échec, il faudra s'entourer de toutes les garanties : attendre un temps suffisant, s'assurer que le malade est docile et suit

(1) F. RATHERY, P. FROMENT et DE TRAVERSE, Les indications et la méthode d'emploi de la protamine-zinc-insuline (*Acad. de méd.*, 26 juillet 1938).

bien les prescriptions diététiques, qu'il ne s'agit pas d'une poussée glycosurique transitoire, etc.

Dans l'ensemble, les résultats sont bien souvent remarquables, mais il faut reconnaître cependant que cette nouvelle préparation ne convient pas à tous les diabétiques consomptifs et qu'il faut, pour pouvoir comparer efficacement les diverses statistiques publiées, tenir compte du type des diabètes qui ont été ainsi traités. Il est bien certain que les plus beaux résultats sont habituellement obtenus dans les diabètes consomptifs, légers ou de gravité moyenne, ne nécessitant qu'une dose relativement peu élevée d'insuline répartie en 1, 2, au maximum 3 injections ; dans les diabètes consomptifs graves, par contre, les résultats sont loin d'être toujours aussi excellents, et c'est dans ces cas que l'on a observé des échecs, et où l'insuline ordinaire agit plus efficacement.

Une dernière question mérite enfin d'être soulevée. Cette variété d'insuline *peut-elle améliorer le trouble du métabolisme glucidique?* en un mot une dose de plus en plus faible est-elle capable de produire le même effet ?

Il nous a été possible, dans quelques cas, d'observer des malades, en traitement depuis des mois, chez qui les aussi beaux résultats pouvaient être maintenus avec une dose moitié moindre, le régime restant rigoureusement identique par ailleurs.

Dans d'autres cas, il est vrai, nous avons observé l'évolution inverse, et des doses de protamine-zinc-insuline qui étaient nettement suffisantes au début du traitement devenaient insuffisantes au bout de plusieurs mois et devaient être progressivement élevées.

E. — Accidents de la médication.

La protamine-zinc-insuline, comme l'insuline, peut déterminer des phénomènes d'intolérance.

On a dit qu'ils étaient plus rares; en réalité, s'ils sont plus rares, c'est que le produit agit moins massivement, mais ils sont loin d'être exceptionnels, et ce serait une erreur de croire que l'abaissement lent et graduel de la glycémie les a fait disparaître complètement.

Si l'injection est pratiquée le matin, ils surviennent en général dans la deuxième moitié de la nuit, parfois même au moment du réveil ; quelquefois cependant on les voit apparaître à un moment quelconque de la journée.

On a dit également qu'ils revêtaient un type différent, avaient un début progressif et camouflé, une évolution prolongée, et que les accidents préliminaires : tremblement, sueurs, tachycardie décrits habituellement comme appartenant à une hyperadrénalinémie manquaient le plus souvent. Joslin, enfin, insiste sur la fréquence des manifestations digestives et de la céphalée.

En réalité, il est fréquent de voir de légers malaises se traduisant uniquement par des sueurs et du tremblement, et nous n'avons pas été frappés par la fréquence des manifestations digestives et de la céphalée.

Nous avons noté, par contre, dans quelques cas, l'apparition brutale d'accidents graves que rien ne faisait prévoir chez des sujets soumis à une surveillance minutieuse ; il s'agissait, il est vrai, de diabétiques consomptifs sévères.

Dans tous les cas, l'ingestion de sucre faisait disparaître les accidents. Les doses à donner n'étaient pas plus fortes, mais plus fractionnées; le fait est facile à comprendre, étant donné le mode d'action du médicament.

***

La protamine-zinc-insuline représente donc une insuline *souvent plus active que l'insuline ordinaire* ou permettant, tout au moins, à l'organisme de rester d'une façon permanente sous l'influence de son action ; elle ne constitue pas une nouvelle hormone, un nouvel agent.

Elle donne dans la cure du diabète consomptif des *résultats souvent remarquables* ; son emploi permet non seulement de réduire le nombre des injections, mais encore d'agir efficacement sur le diabète lui-même. Elle ne *convient pas cependant à tous les diabétiques consomptifs,* et on peut observer des échecs.

Son *emploi est beaucoup plus délicat que celui de l'insuline ordinaire,* et chaque cas doit être surveillé attentivement et traité d'après les résultats des examens des urines et du sang : on ne peut donner de règles définitives, les variations individuelles du retard et de la durée d'action de la médication ainsi que les anomalies de la courbe glycémique obligeant, en effet, à procéder par tâtonnements successifs.

La protamine-zinc-insuline peut, enfin, comme l'insuline ordinaire, *donner des phénomènes d'hyperinsulinisme.*

Elle représente certes une arme précieuse et nouvelle dans le traitement du diabète, mais il reste à souhaiter qu'elle ne demeure pas le seul type nouveau d'insuline, et que les biologistes et les chimistes nous fourniront des types d'insuline ou de nouvelles drogues plus actives encore.

L'ICTÈRE LATENT ET LA FONCTION BILIAIRE CHEZ LES DIABÉTIQUES

PAR

F. RATHERY, J. POLYDORIDÈS
et P.-M. DE TRAVERSE

Depuis les travaux fondamentaux de Gilbert, Herscher et Lereboullet (1903-1908) sur l'étude des rétentions biliaires discrètes à l'aide du dosage de la bilirubine sanguine ; depuis que H. Van den Bergh a préconisé son procédé de dosage, basé sur la diazo-réaction de la bilirubine, de nombreux travaux ont été effectués en France et à l'étranger sur l'ictère latent au cours des affections hépatiques et des états morbides retentissant secondairement sur la fonction biliaire du foie. Lorsqu'on étudie la fonction pigmentaire du foie, il n'est pas rare d'observer une altération simultanée de cette fonction et de la fonction glucidique.

Par ailleurs, la fréquente existence des troubles de la fonction glucidique chez les hépatiques a été constatée depuis longtemps. Dernièrement l'un de nous, avec W. Bensis et A. Codounis, étudiant les troubles glucidiques en dehors du diabète sucré (états prédiabétiques, maladies infectieuses, eczéma, rhumatisme chronique, intoxications, etc.), a souligné la fréquence de l'altération simultanée des fonctions pigmentaire et glucidique, et a constaté que l'élévation de la bilirubine sanguine est proportionnelle à l'augmentation de la glycémie dans les deux tiers des cas observés.

Les dysfonctions pigmentaires latentes des diabétiques ont été observées depuis l'étude systématique de la bilirubine sanguine et constituent les ictères latents. Ils apparaissent indépendamment de tout ictère cliniquement perceptible et sont révélés par une exploration fonctionnelle minutieuse qui comprend la recherche de la bilirubine, de l'urobiline et des sels biliaires au niveau du sang, des urines et du suc duodénal. Le trouble de la bilirubinémie chez les diabétiques est différemment apprécié suivant les méthodes de recherche employées. Certaines méthodes colorimétriques directes, étant données les « xanthémies » si fréquentes chez les diabétiques, ne sont pas à l'abri de toute critique.

Même la méthode de Van den Bergh, malgré sa sensibilité et sa spécificité supérieures à celles des autres méthodes, comporte un degré d'erreur pour les hypocholémies et les légères hypercholémies (Chabrol, Charonnat et Busson, W. Bensis, A. Codounis et J. Polydoridès).

De tous les travaux se rapportant à la bilirubinémie des diabétiques ressortent souvent des conclusions peu concordantes.

O. Bang (5 cas), Diamond (1928, 14 cas) trouvent chez les diabétiques des valeurs de la bilirubine sanguine normales. S. Caccuri (1937, 20 cas) trouve une hypobilirubinémie soit relative, soit absolue, dépendant selon l'auteur d'une diminution de formation de la bilirubine.

Hymans Van den Bergh et Snapper, Bernheim, Sotgiu (1934) et E. Slavich (1937) trouvent presque dans tous les cas observés une augmentation de la bilirubinémie.

Petren (20 cas), Rabinowitch (130 cas), Wauthier (13 cas), Bowen, Vaughan et Kœnig (93 cas), Meyer (100 cas), W. Bensis, A. Codounis et J. Polydoridès (15 cas) trouvent la bilirubine légèrement augmentée dans un pourcentage de cas allant de 17 p. 100 (Meyer) à 70 p. 100 (Bensis, Codounis, Polydoridès).

Parmi ces travaux, peu nombreux sont ceux qui offrent des renseignements cliniques sur le comportement de la bilirubine selon le type du diabète. En ce qui concerne la physiopathologie de cette hyperbilirubinémie, Petren, Sotgiu et d'autres auteurs mettent l'augmentation de la bilirubine en relation avec la carence de l'hormone pancréatique et l'appauvrissement de la réserve glycogénique du foie.

Dans ce travail, nous apportons les résultats que nous a donnés le dosage de la bilirubine

bine sanguine chez 325 diabétiques de tous les types, aux différents stades de l'évolution de leur maladie, en dehors de tout ictère franc ; nous avons effectué 590 examens. Comme méthode de dosage, nous avons utilisé le procédé préconisé par Chabrol, Charonnat et Busson, fondé sur la formation d'un diazoïque et inspiré de la réaction limite de Gilbert. Malgré quelques critiques, c'est, à notre avis, la méthode de choix, surtout si on étudie de petites hypercholémies. Sa sensibilité est de l'ordre de 4 milligrammes par litre, et les valeurs qu'on obtient à l'état physiologique oscillent entre 8-16 milligrammes par litre (Chabrol, Charonnat et Busson, Fiessinger et Walter, Bensis, Codounis, Polydoridès). En tenant compte des différents facteurs physiologiques qui peuvent agir sur la bilirubinémie normale, nous considérons une bilirubinémie comme pathologique quand le chiffre de celle-ci est supérieur à 0,020 par litre (hyperbilirubinémie) ou quand il est inférieur à 0,008 par litre (hypobilirubinémie relative ou complète). En ce qui concerne les hyperbilirubinémies, afin de schématiser un peu le problème, nous distinguerons les hypercholémies légères oscillant entre 0,020 et 0,035 par litre, les bilirubinémies nettement augmentées entre 0,035 et 0,070 p. 1 000 et les hyperbilirubinémies supérieures à 0,070 p. 1 000.

Nous basant sur les travaux antérieurs et les constatations faites au cours de nos observations, nous envisagerons le comportement de la bilirubinémie chez les diabétiques et ses relations avec d'autres constituants sanguins et urinaires.

Fréquence de l'hyperbilirubinémie et de l'hypobilirubinémie chez les diabétiques.

Les 590 dosages effectués sur 325 diabétiques de tous les types nous ont donné les résultats suivants :

25 fois la bilirubinémie était inappréciable ($<$ 0,004 p. 1 000) ;

5 fois la bilirubinémie était inférieure à 0,008 par litre, soit 5,08 p. 100 des cas: inférieure à la normale ;

76 fois la bilirubinémie était entre 0,008 et 0,020 par litre, soit 12,88 p. 100: normale;

169 fois elle oscillait entre 0,020 et 0,035 par litre, soit 28,64 p. 100, dépassant légèrement le taux normal;

et 315 fois elle oscillait entre 0,035 et 0,150 par litre, soit 53,40 p. 100, nettement augmentée.

Bilirubinémie et formes du diabète sucré. Diabète simple sans complications.

L'étude de 42 cas de diabète simple nous a montré une valeur moyenne de la bilirubinémie de 0,041 p. 1 000. La bilirubinémie du diabète simple est exceptionnellement basse et nulle, souvent normale (17,85 p. 100), ou légèrement augmentée (32,15 p. 100) et fréquemment haute (56,60 p. 100), elle se trouve dans la zone de l'ictère latent vrai (0,035-0,070 p. 1 000).

En ce qui concerne les variations de la bilirubine sanguine au moment où les malades deviennent aglycosuriques, les examens successifs de 18 cas nous ont montré que la bilirubine diminue nettement (jusqu'à 0,015 p. 1 000) quand la disparition de la glycosurie est accompagnée d'une diminution de la glycémie).

Diabète consomptif sans complication.

La bilirubinémie dans cette forme de diabète, avant et au cours du traitement insulinique, se trouve à différents niveaux, suivant la phase où on examine le malade. L'acidose et l'intervention d'insuline sont parmi les facteurs qui peuvent influencer la bilirubinémie.

A. *Diabète consomptif avec glycosurie et acétonurie avant le traitement insulinique.* — Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, la bilirubinémie est ici relativement plus basse que dans les autres formes de diabète, malgré l'existence d'urobilinurie marquée (valeur moyenne des 12 cas : 0,036 p. 1 000).

Nous notons la rareté des bilirubinémies très basses, le petit nombre des bilirubinémies normales (8,33 p. 100) et la fréquence des hyperbilirubinémies légères (50 p. 100) et nettement augmentées (41,66 p. 100). Les cas qui présentent une chute marquée de la réserve alcaline s'accompagnent aussi d'une baisse relative de la bilirubinémie.

B. *Diabète consomptif avec glycosurie et acétonurie pendant les premiers jours du traitement insulinique.* — Valeur moyenne de 18 cas : 0,046 p. 1 000. La bilirubinémie, pendant ce stade initial, quand les malades restent encore glycosuriques et acétonuriques malgré l'action de l'insuline, où bien reste au niveau précédent, ou bien augmente légèrement, de telle façon que le nombre des bilirubinémies normales et des bilirubinémies limites diminue (16,66 p. 100) au profit des hyperbilirubinémies nettes (83,34 p. 100).

C. *Diabète avec glycosurie sans acétonurie se trouvant sous l'action d'une cure insulinique prolongée.* — Cas : 72 ; examens : 126.

Valeur moyenne des examens de 72 cas : 0,044 p. 1 000.

Dans l'ensemble des observations, malgré la persistance des bilirubinémies nettes (56,35 p. 100), les bilirubinémies limites (34,12 p. 100) et les bilirubinémies normales (4 p. 100) ne manquent pas, et généralement il y a une tendance de la bilirubine à s'abaisser.

D. *Diabète consomptif rendu aglycosurique par le traitement insulinique et par le régime équilibré.* — Cas : 33 ; examens : 48.

Valeur moyenne de la bilirubinémie de 10 cas : 0,030 p. 1 000 ; valeur moyenne de 23 autres cas : 0,034 p. 1 000. Il y a une diminution des hyperbilirubinémies, reconnaissable non seulement dans les cas soumis à des examens successifs, mais aussi dans l'ensemble des observations. Nous notons la fréquence relative des bilirubinémies normales, (12,50 p. 100) et surtout l'augmentation du nombre de cas avec bilirubinémies légèrement augmentées (47,91 p. 100), aux dépens des hyperbilirubinémies nettes (39,58 p. 100).

Bilirubinémie et diabète compliqué.

L'apparition de complications, ou l'association du diabète et d'autres syndromes, peuvent n'avoir aucune action sur le taux de la bilirubinémie préexistante, mais elles peuvent provoquer des hyperbilirubinémies, plus marquées que celles qui existaient avant la complication, ou, au contraire, des hypobilirubinémies légères ou intenses.

A. *Complications ne provoquant pas de modifications sensibles de la bilirubinémie préexistante.* — Parmi ces complications ou associations, nous avons observé :

Les formes non fébriles de la tuberculose pulmonaire. 11 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,042 p. 1 000.

Les néphropathies simples albumineuses. 5 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,035 p. 1 000.

Les néphropathies simples hypertensives où l'hypertension évolue sans troubles du fonctionnement du rein.

Diabète simple : 17 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,040 p. 1 000.

Diabète consomptif : 11 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,047 p. 1 000.

Un grand nombre de néphrites dont l'urée sanguine est inférieure à 0,60 p. 1 000. Valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,031 p. 1 000.

Les cardiopathies compensées. 5 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,034 p. 1 000.

Le rhumatisme articulaire aigu et chronique, la maladie de Basedow : 10 cas ; valeurs oscillant entre 0,030 et 0,040 p. 1 000.

B. *Complications dont l'existence provoque des hyperbilirubinémies plus intenses que celles qui existaient avant la complication.* — Pneumonie (1 cas), anthrax (2 cas), cardiopathies non compensées (7 cas), cirrhose hypertrophique (3 cas), bilirubinémie oscillant entre 0,080 et 0,090 par litre.

Mal perforant (4 cas), gangrène sans lésions rénales (11 cas), cholécystite (2 cas), diabète bronzé (2 cas), bilirubinémie oscillant entre 0,050 et 0,070 par litre.

Types fébriles de tuberculose pulmonaire. 5 cas ; valeur moyenne de la bilirubinémie, 0,060 p. 1 000.

A la période d'état de ces complications, nous avons enregistré les valeurs les plus importantes de la bilirubinémie; elle a progressivement diminué avec l'amélioration des lésions, après le traitement insulinique.

Certaines circonstances peuvent intervenir pour diminuer la bilirubinémie sans que les lésions existantes soient améliorées. Telle l'intervention de lésions rénales marquées, avec azotémie au-dessus de 0,60 p. 1 000.

C. *Complications provoquant des hypobilirubinémies.* — Parmi ces complications, nous rangerons le *coma diabétique*, l'éclosion des accidents hypoglycémiques dus au traitement insulinique, et dont l'étude sera abordée dans un autre travail, et surtout les néphrites azotémiques quand elles s'accompagnent d'une azotémie supérieure à 0,60 p. 1 000. Nous avons aussi rencontré quelques cas (2) de diabète consomptif avec une réserve alcaline basse, et un cas de diabète simple, dans lesquels il y avait une hypobilirubinémie intense sans que les reins soient apparemment lésés. En réalité, l'hypobilirubinémie relative ou complète (0-0,006 par litre) se rencontre surtout dans le diabète compliqué de néphrite azotémique.

Dans le diabète simple (10 cas), avec une azotémie entre 0,045 et 0,60 p. 1 000, cette hypocholémie est d'environ 20 p. 100, et dans le diabète consomptif (15 cas) de 30 p. 100 du taux initial.

Quand les néphrites s'accompagnent d'une azotémie supérieure à 0,60 p. 1 000, l'hypocholémie (25 cas) est d'environ 80 à 90 p. 100.

La bilirubine sanguine des diabétiques et leur azotémie, quand elle est inférieure à 0,60 p. 100, semblent, dans quelques cas, varier en sens inverse.

Bilirubinémie et réserve alcaline.

Il en est de même en ce qui concerne la réserve alcaline. L'abaissement de la bilirubine semble plus marqué quand l'abaissement de la réserve alcaline s'accompagne d'une légère élévation de l'azotémie. Le tableau suivant indique la marche inverse des oscillations de la bilirubine et de l'azotémie, et la marche parallèle des oscillations de la réserve alcaline et de la bilirubinémie.

Un autre signe doit être noté : c'est une teinte jaune sale ou jaune violacé que nous avons observée en pratiquant la dizao-réaction sur un certain nombre de diabétiques consomptifs, avec diminution de la réserve alcaline et augmentation de l'azotémie, due à une néphrite concomitante. Après traitement insulinique, élévation de la réserve alcaline et abaissement de l'urée, cette teinte jaune sale ou jaune violacé devient progressivement rouge violacé et enfin rose mauve.

	RÉSERVE ALCALINE p. 100.	AZOTÉMIE p. 1 000.	BILIRUBINÉMIE p. 1 000.
Cas : 4..	50-60	0,30	0,040
Cas : 14.	50-60 50-60 50-60 50-60 50-60	0,45 0,50 0,55 0,60 0,80	0,035 0,028 0,025 0,010 0
Cas : 7..	30-50 20-30 10-20	0,35 0,32 0,35	0,035 0,028 0,025
Cas : 10.	30-50 20-30 10-20 10-20	0,45-0,50 0,50-0,55 0,50-0,55 0,50-0,60	0,028 0,018 0,012 0-0,008

Pareilles observations ont été publiées par l'un de nous avec W. Bensis et A. Codounis dans quelques cas de néphrites. L'abaissement de la réserve alcaline, l'augmentation de l'urée sanguine, l'emploi de l'insuline, l'acidité du diazo-réactif, d'après nos recherches, ne suffisent pas à donner une explication satisfaisante de cette variabilité de la couleur, qui est différente de celle que Van den Bergh, Chabrol, Maunhauser et Anderson, Chiray, Milochewitch et Petrovich, Heilneyer et Krebst, Laemmer et Bœk, Taku Nemura, etc., ont constatée en étudiant l'action de l'indol et du scatol, et de l'acidité du diazo-réactif sur la spécificité de la dizao-réaction.

Hypertrophie du foie et bilirubinémie.

Les diabétiques avec hypertrophie du foie en dehors de toute complication hépatique proprement dite, et dont le diabète simple ou consomptif est isolé, présentent fréquemment une bilirubinémie et une urobilinurie plus marquées que les diabétiques sans hypertrophie du foie cliniquement apparente. Dans l'ensemble, cependant, la différence est assez faible.

50 diabétiques avec une légère hypertrophie du foie nous ont montré une valeur moyenne de bilirubinémie à 0,049 p. 1 000.

50 diabétiques sans hypertrophie du foie,

une valeur moyenne de bilirubinémie à 0,042 p. 1 000.

Influence de l'âge et de l'ancienneté de la maladie.

Ces facteurs ont une certaine action apparente dans quelques formes de diabète mal équilibré (simple ou consomptif) où l'on constate parfois que l'élévation de la bilirubine est plus marquée chez les malades âgés et chez les malades dont l'affection évolue depuis longtemps.

D'autre part, quelquefois il y a une discordance entre la bilirubinémie des diabétiques consultants et celle des diabétiques hospitalisés atteints du même type de diabète. Les premiers présentent souvent des valeurs bilirubinémiques plus hautes que les diabétiques hospitalisés. L'explication de ce fait tient peut-être au repos auquel sont soumis les diabétiques hospitalisés, au régime plus équilibré et au traitement insulinique plus régulier.

Bilirubinémie et glycémie.

Si nous considérons d'une façon générale le diabète sucré indépendamment de son type, nous voyons qu'il n'est pas de règle de voir correspondre aux glycémies élevées des bilirubinémies importantes. Nous n'enregistrons pas non plus les mêmes taux de bilirubine chez les sujets qui présentent les mêmes taux glycémiques. Des facteurs personnels, l'intervention de différentes complications, l'acidose et l'insulinothérapie font que les modifications de la bilirubinémie ne sont pas parallèles à la courbe glycémique. L'étude de la bilirubinémie et de la glycémie dans chaque type de diabète, et surtout l'étude des courbes glycémiques et bilirubinémiques, chez le même diabétique, après l'élimination possible de différents facteurs, montrent cependant l'interdépendance de la glycémie et de la bilirubinémie, jusqu'à une certaine limite, de telle façon que l'augmentation de la glycémie est accompagnée d'une augmentation de la bilirubinémie, et son abaissement d'une diminution de celle-ci. Ainsi, dans le diabète simple non compliqué, 7 fois sur 10 il existe un rapport apparent entre les variations de la glycémie et de la bilirubinémie. De même dans le diabète consomptif, rendu aglycosurique au moyen d'insuline, 26 fois sur 30 la bilirubinémie a suivi les oscillations de la glycémie.

Dans le diabète dont l'équilibre n'a pas été obtenu, cette relation est moins apparente : ainsi, au cours du diabète consomptif non traité, 4 fois seulement sur 10 la bilirubinémie a suivi les oscillations de la glycémie. Dans le diabète consomptif pendant les premiers jours de traitement insulinique et avant la disparition des corps cétoniques, 6 fois sur 11 la bilirubinémie a suivi les oscillations de la glycémie. Enfin, dans le diabète consomptif avec glycosurie et sans acétonurie se trouvant sous l'action d'une cure insulinique, 27 fois sur 50 seulement la bilirubinémie a suivi les oscillations de la glycémie ; 22 fois les oscillations de la bilirubinémie ont été trouvées indépendantes du taux de la glycémie.

En toutes circonstances, on ne trouve de modification nette de la bilirubinémie que s'il y a une modification considérable de la glycémie.

Au cours du diabète accompagné de différentes complications, l'intervention des syndromes surajoutés rompt le plus souvent la relation entre la glycémie et la bilirubinémie soit dans un sens soit dans un autre. Dans le diabète compliqué de néphrite, par exemple, la bilirubinémie est basse ou nulle, indépendante des oscillations de la glycémie. Au contraire, lors des complications hépatiques, la bilirubinémie peut être élevée indépendamment de la glycémie.

Physiologie pathologique de la bilirubinémie chez les diabétiques.

L'étude des variations de la bilirubine sanguine ne résume pas toute la pathologie hépatique du diabétique.

L'augmentation de la bilirubine sanguine est l'indice d'une insuffisance fonctionnelle biligénique de la glande hépatique ou d'une destruction hématique. La diminution de la bilirubine au-dessous des valeurs normales, au contraire, dépend le plus souvent de facteurs extra-hépatiques. On a aujourd'hui tendance à attribuer les petites hyperbilirubinémies constantes à une insuffisance pigmentaire du foie, soit que cette hyperbilirubinémie exprime un trouble de la perméabilité du

foie (Brulé), soit qu'elle indique une lésion parenchymateuse (Fiessinger). Mais il est bien connu aussi qu'il n'existe aucun rapport entre le degré de la cholémie et l'importance des lésions du parenchyme hépatique. L'étude de la fonction pigmentaire du foie, la première altérée en général au cours des affections hépatiques, donne des renseignements utiles en clinique, quand on prend soin d'éliminer l'action des différents facteurs physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques, qui peuvent être surajoutés. Chez les diabétiques, il faut tenir compte aussi du terrain sur lequel se développe le trouble du métabolisme glucidique (obésité, diathèse arthritique, etc.). Ce terrain est susceptible d'entraîner à lui seul une augmentation de bilirubinémie. Malgré ces réserves, il existe un grand nombre de diabétiques qui présentent constamment une bilirubinémie dont les oscillations paraissent bien en relation avec l'évolution du diabète, de son traitement ou de ses complications.

Tenant compte des conceptions d'autres auteurs, et nous basant sur nos observations, il nous apparaît que la naissance et l'évolution de l'hyperbilirubinémie chez les diabétiques ont des causes très complexes, et dans un grand nombre de cas suivent les oscillations de la glycémie. Faire dépendre cette hyperbilirubinémie de l'intrégrité de la glycogenèse nous paraît un peu osé pour plusieurs raisons. D'une part, il n'y a pas parallélisme entre l'importance de l'hyperbilirubinémie et la gravité immédiate du diabète examiné. D'autre part, il n'est pas prouvé que le glycogène hépatique soit lui non plus influencé parallèlement à cette gravité. Si nous réfléchissons à ces deux propositions, nous ne pouvons non plus exclure que la fonction pigmentaire et la fonction glycogénique ne puissent être touchées différemment. Enfin, divers facteurs extra-hépatiques tels que les lésions rénales, les hémorragies, etc., peuvent maintenir la bilirubinémie à un niveau plus ou moins élevé, normal ou bas, alors que le diabète est grave. Par conséquent, on ne doit donner à une bilirubinémie augmentée ou basse une signification pathologique qu'après avoir constaté cette augmentation à plusieurs reprises, et avoir éliminé les divers facteurs extra-diabétiques qui peuvent l'influencer.

Conclusions.

a. La bilirubinémie des diabétiques présente, pendant l'évolution de leur affection, des oscillations dépendant du type de diabète, du taux de la glycémie, du traitement appliqué, et, dans quelques circonstances, du taux de la réserve alcaline et de l'azotémie. L'intervention des complications agit sensiblement sur le taux de la bilirubine. L'existence d'une hypertrophie du foie en dehors de toute maladie du foie proprement dite, l'âge du malade et l'ancienneté de la maladie peuvent avoir une action sur le taux de la bilirubinémie.

b. Tenant compte des facteurs physiologiques, du terrain sur lequel évolue le diabète et des facteurs extra-hépatiques qui tous peuvent influencer la bilirubinémie, on ne doit donner à une bilirubinémie perturbée une signification pathologique qu'après s'être assuré de la persistance des perturbations observées, avoir éliminé les divers facteurs qui ont pu causer ces perturbations en dehors du syndrome diabétique.

Bibliographie.

AKERREN (J.), *Act. Med. Scandinavica*, supp. CIX, 1934.

BANG (O.), *Acta Medica Scandinavica*, supp. XXIX, 1929.

BENSIS (W.), CODOUNIS (A.) et POLYDORIDÈS (J.), *Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy, 1937, tome II, p. 208.

BENSIS (W.), CODOUNIS (A.) et POLYDORIDÈS (J.), *Hippocrate*, janvier-mars 1939.

HYMANS VAN DEN BERGH, *Deutch. Arch. f. Klin. Med.*, t. XC, 1913 ; *Gällenfarbstaff in Blute*, Leyde et Leipzig, 1928.

BERNHEIM (R.-AL.), The icterus Index (*Journal of the Amer. Med. Associat.*, 26 janvier 1924, p. 291) ; The signifiance of variation of bilirubinemie (*Arch. of Path. and Hab. Med.*, mai 1926, p. 747).

BOWEN, VAUGHAN et KŒNIG, *Bull. Buffalo gen. hosp.*, 6, 41, décembre 1928.

CACCURI (S.), *Hæmatologica*, p. 611, 1937.

CHABROL, CHARONNAT et BUSSON, *Soc. de biologie*, 13 juin 1931 ; *Presse médicale*, 6 février 1932 ; Les ictères, Paris 1932 ; *Presse médicale*, 4 octobre 1933.

DIAMOND, *American J. Med. Sc.*, 176, 321, 1928.

FIESSINGER et WALTER, *Journal médical français*, n° 9, septembre 1930). Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie, Paris 1934.

GILBERT et HERSCHER, *Soc. de biologie*, 12 avril 1902 ; *Soc. de biologie*, 22 juillet 1905.

HANNEMA, *Nederlandsch Tgdschrift*, 1923, p. 372.

KLEIN (O.), HOLZER (H.), *Klin. Woch.*, n° 4, 1927.

KLEIN et KURENT, Diabète et bilirubine, 2 *Klin.* 1928, 107, 476.

PRADO TAGLE et VELASCO URZNA, *Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy 1937, tome II, p. 228.
RABINOWITCH (M.), *Brit. J. Exper. Path.*, 17, 249-251, août 1936.
RATHERY (F.), Le diabète sucré, Paris 1922.
RATHERY (F.) et RUDOLF (M.), *Paris médical*, 2, 1, 14 juillet 1932.
RATHERY (F.), POLYDORIDÈS (J.), DE TRAVERSE (P.-M.), *Congrès de la diurèse*, Vittel, mai 1939.
SLAVICH (E.). *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. LXI, 1936, XIV.
SOTGIU, *Arch. St-Fissiop. e Clinic.*, fasc. 3, 1933.
SOTGIU et DONATI, *Policlinico, Sez. Med.*, p. 614, 1934.
WAUTHIER, *Thèse de Paris*, 1927.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'encéphalographie gazeuse par voie lombaire : son intérêt diagnostique et thérapeutique.

A. FRIBOURG-BLANC (*Annales de clinique et de pharmacodynamie*, 4e année, I, janvier 1939) montre que l'exploration de cavités ventriculaires peut se pratiquer par l'injection de substances opaques ou de substances gazeuses. Dans ces derniers cas, on peut employer la ventriculographie directe ; mais cette méthode est dangereuse si l'on soupçonne une néoformation endocranienne.

L'encéphalographie par voie lombaire a l'avantage d'être d'une innocuité absolue et, d'autre part, accessible à tout neurologue disposant d'un service de radiologie. Il importe, toutefois, de ne pas injecter plus de 30 centimètres cubes d'air. M. Fribourg-Blanc décrit sa technique dans ses détails, ainsi que les résultats que l'on peut en attendre en radiographiant, aussitôt après l'injection, dans les cinq incidences classiques, les ventricules.

Les indications de ce procédé sont nombreuses, il est d'un précieux secours dans tous les cas où le diagnostic reste indécis sur l'existence d'une lésion et son siège.

L'encéphalographie gazeuse par voie lombaire est toutefois formellement contre-indiquée quand il existe un symptôme avéré d'hypertension ; dans ces cas, l'encéphalographie directe est seule indiquée.

L'injection d'air par voie lombaire comporte des conséquences thérapeutiques importantes, surtout dans les séquelles des traumatismes craniens, et en général dans les infections où intervient une gêne de la circulation endocranienne ou du liquide céphalo-rachidien.

PH. D.

Les localisations osseuses de la lymphogranulomatose maligne.

Décrites pour la première fois par Ziégler, les localisations osseuses se rencontreraient, pour cet auteur, dans 40 p. 100 des cas de lymphogranulomatose maligne ; la localisation de beaucoup la plus fréquente semble la localisation vertébrale. F. SANTAGATI (*La Radiologia Medica*, août 1938) en rapporte quatre observations (sur 60 cas de lymphogranulomatose maligne) illustrées de très belles radiographies. Il souligne la discordance qui peut exister entre les trouvailles de la radiographie et celles de l'observation anatomo-pathologique et montre le polymorphisme de ces altérations. Les lésions sont du type ostéoclasique et présentent des degrés divers et des aspects variables suivant les segments squelettiques atteints.

L'auteur montre la difficulté du diagnostic, surtout lorsque les manifestations squelettiques se produisent de façon précoce ; le diagnostic avec un cancer vertébral, un mal de Pott peut être des plus difficile.

JEAN LEREBOULLET.

L'excrétion de la sulfanilamide et de l'acétylsulfanilamide dans le lait humain.

Un problème qui peut se poser au cours des infections du *post partum* est de savoir si le médicament administré à la mère s'élimine par le lait à des doses susceptibles d'être nocives pour l'enfant dans les cas où la gravité de l'infection n'empêche pas l'allaitement maternel.

S.-S. PINTO (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 19 novembre 1938) a résolu ce problème en ce qui concerne les dérivés sulfamidés. Il a mis au point une méthode de dosage de ces corps applicable au lait. Dans les cas qu'il a pu suivre, il a constaté qu'aux doses thérapeutiques la concentration des dérivés sulfamidés dans le lait est faible, et qu'ils ne peuvent avoir aucune action nocive sur un nourrisson normal.

JEAN LEREBOULLET.

A propos de la douleur tardive élevée dans les hémorragies internes d'origine génitale.

Il semble bien que le signe de Laffont se rencontre très souvent, si on le recherche systématiquement. LOUIS GERNEZ (de Lille) l'a trouvé de manière à peu près constante, soit au niveau de l'épaule, soit dans la région interscapulaire.

Il présente une observation fort intéressante : bien que l'hémorragie soit peu abondante et presque uniquement localisée au Douglas, la douleur revêt le type de névralgie phrénique bilatérale (*Bulletin de la Société de gynécologie*, 1938, n° 5, p. 370).

La malade, qui se présente pour un syndrome douloureux abdominal avec des métrorragies, éprouve, à la palpation profonde de l'abdomen, l'impression de « deux fils douloureux qui remonteraient jusqu'au cou ». La douleur suit le bord externe des grands droits, le bord du sternum et les régions latérales du cou. De plus, on retrouve les points classiques de la névralgie phrénique à l'extrémité antérieure des espaces intercostaux et dans l'interstice sterno-claviculaire des chefs du sterno-cléido-mastoïdien. Cette

même douleur est réveillée par le toucher vaginal, qui montre en outre les signes habituels de grossesse extra-utérine rompue. L'intervention confirme ce diagnostic. Au réveil, tous les points phréniques. ont complètement disparu.

Noter, ici, l'absence de douleur spontanée, l'absence de sang au contact du diaphragme, symptômes assez rarement observés en cas de signe de Laffont. Enfin, la bilatéralité de ce signe serait due à l'irritation du péritoine pelvien transmise, par l'intermédiaire du plexus lombo-aortique, aux ganlions semi-lunaires, puis au plexus diaphragmatique auquel aboutissent les branches abdominales du nerf phrénique.

ÉT. BERNARD.

Quelques résultats du traitement de certaines fractures articulaires par les infiltrations de novocaïne et la mobilisation active immédiate.

Au fur et à mesure que se généralise la méthode de Leriche, s'accumulent les heureux résultats obtenus dans le traitement des fractures articulaires par la novocaïne.

P. BRANZEN et E. BLUM (de Strasbourg) apportent 8 observations de ce genre, tout à fait concluantes (*Lyon chirurgical*, juillet-août 1938, p. 417-436).

Il s'agit de fractures de la tête humérale, totales ou partielles, de l'omoplate et de diverses fractures des extrémités du coude. Tous ces cas ne s'accompagnaient pas de déplacement important et ne justifiaient pas la réduction et le maintien dans un appareil.

En plus des cas publiés, la méthode peut encore être appliquée à certaines fractures de la clavicule, surtout chez les sujets âgés, aux fractures des os du carpe et des métacarpiens, plus rarement au membre inférieur pour les rotules sans déplacement, certaines fractures du plateau tibial chez des sujets âgés et les fractures du tarse et des métatarsiens. Enfin, les fractures isolées des corps vertébraux non justiciables d'hyperextension sont encore justiciables de ce traitement.

Les résultats, au point de vue rapidité de récupération fonctionnelle et diminution des séquelles, sont absolument incomparables avec tout ce qu'avait pu donner la méthode de Lucas-Championnière.

ÉT. BERNARD.

Aménorrhée et sympathectomie pelvienne.

On connaît bien les excellents résultats de la sympathectomie sur les dysménorrhées vraies : on a moins souvent l'occasion d'en vérifier les effets sur l'aménorrhée. P. DAMBRIN et TARRÈNE (de Toulouse) en présentent 2 cas récents (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, décembre 1938, p. 787-790). Les deux malades présentaient une aménorrhée complète datant de plusieurs années et ayant apparu après une phase de vie génitale normale. Toutes les thérapeutiques classiques avaient été essayées en vain.

Dans le premier cas : infiltrations novocaïniques du sympathique lombaire avec tests typiques (chaleur dans le membre inférieur correspondant, perçue et vérifiée au thermomètre), puis sympathectomie chimique du plexus sacré et des pédicules utéro-ovariens. Depuis lors, la malade présente chaque mois des douleurs pelviennes avec sensation de pesanteur, mais pas de règles.

Dans le deuxième cas, sympathectomie ovarienne et présacrée suivie d'ascension thermique à 39°,5 de cause inexpliquée. Ici, les règles réapparaissent dans le mois qui suit, durent cinq jours et, depuis, reviennent tous les vingt-huit jours environ.

Dambrin et Tarrène considèrent la double sympathectomie comme anatomiquement logique puisqu'elle agit sur les deux origines du sympathique génital : plexus hypogastrique venant du plexus présacré et plexus utéro-ovarien venant du plexus lombo-aortique et rénal. D'autre part, cette intervention respecte le principe de la sympathectomie « au plus près de la lésion », seule capable d'éviter l'action compensatrice des nombreuses anastomoses situées entre le siège de la sympathectomie et le siège de l'affection.

ÉT. BERNARD.

Ulcères peptiques après gastrectomies.

Les premières gastrectomies, comme les premières gastro-entérostomies, furent suivies de résultats merveilleux et entraînèrent un enthousiasme extraordinaire.

Mais, tandis qu'on ne publiait pas un seul cas d'ulcère peptique pendant les seize ans qui suivirent les premières gastro-entérostomies, on pourrait en rassembler aujourd'hui plus de 1 000 cas.

Certes, cette complication semble plus rare après gastrectomie, mais elle n'est toutefois pas exceptionnelle.

I. JACOBOVICI en a observé 3 cas en un an (*Revista de Chirurgie*, Bucarest septembre-octobre 1938, p. 721). L'un a trait à une résection limitée à l'antre et reconnaît probablement pour cause cette économie excessive. Les deux autres ont plus de valeur, car il s'agit de larges gastrectomies : l'un des deux malades n'a été bien que pendant un an ; l'autre, opéré à Vienne par Lorenz, est resté guéri pendant dix ans, puis a présenté, deux ans de suite, un melæna important. La radio montre ici un ulcère situé sur la petite courbure, près de l'anastomose.

Commentant ces observations, Jacobovici estime qu'il ne faut pas, pour le moment du moins, renoncer à la gastrectomie parce que, d'une part, les ulcères peptiques sont rares après elle, et surtout parce que nous ne possédons pas encore de meilleur traitement.

Nasta et Hortolomei déconseillent la gastrectomie pour exclusion qui favorise l'ulcère peptique beaucoup plus que la gastrectomie vraie.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

DONNÉES ACTUELLES SUR
LA PONCTION DU STERNUM
(Suite) (1)

PAR

J. MALLARMÉ
Chef de clinique à la Faculté de médecine.

II

Myélogrammes pathologiques

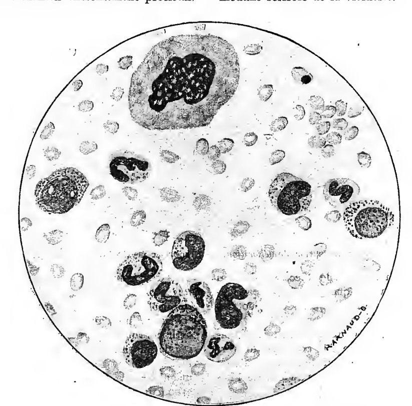
IV. — Le myélogramme des maladies sanguines.

Dans l'étude des maladies sanguines, le myélogramme est un examen extrêmement précieux. égale pour tous les états hématologiques.

C'est évidemment dans les processus pathologiques à point de départ médullaire que la ponction sternale est plus utile.

A. **Les anémies tout d'abord.** — Depuis que l'on fait des explorations de la moelle osseuse, la classification, classique en France, des anémies en plastique et aplastique ne peut plus être maintenue : car certaines anémies sont métaplasiques ; d'autres anémies dites aplastiques, par l'aspect du sang périphérique, sont en réalité plastiques ou hypoplastiques ou métaplasiques, par l'aspect médullaire.

a. Pour notre part, nous croyons que la *vraie anémie aplastique* (type Ehrlich-Vaquez-Aubertin) est très rare. Nous n'en avons observé qu'un seul cas indiscutable, par la formule hématologique, et dont le suc médullaire très pauvre était exempt d'hématies nucléées, en divers points de ponction. Aucune étiologie ne pouvait être incriminée, mais chez cet homme, déjà sénile, à l'os compact et dur, nous avons pensé à une médullo-sclérose de la vieillesse.



Anémie grave hypoplastique. — Disparition des érythroblastes (fig. 3).

Il n'est cependant pas indispensable dans tous les cas et n'a certes pas une valeur diagnostique

Beaucoup plus souvent les anémies dites aplastiques sont :

Soit des anémies secondaires, toxiques, et appartiennent à un syndrome de myélose aplastique

(1) Voy. *Paris médical*, n° 25, du 24 juin 1939.

plus général, l'anémie alors associée à l'agranulocytose, au purpura thrombopénique ;

Soit des anémies métaplastiques, et, dans cet ordre d'idées, la plus fréquente est la *leucose aiguë* anémique et leucopénique, que seule diagnostique la ponction du sternum. Sur cette forme si spéciale et si fréquente de la leucémie aiguë, nous aurons à revenir ;

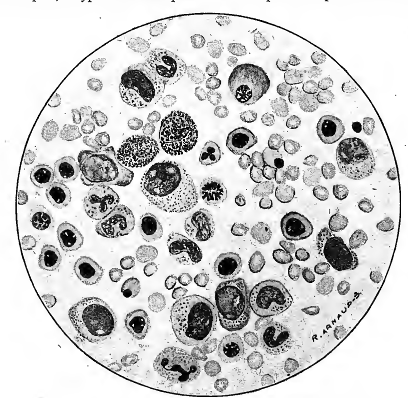
Soit, encore que rares, d'authentiques maladies de Biermer.

b. La *maladie de Biermer* n'est pas, comme on l'a trop souvent répété, le type de l'anémie plastique. Elle est en réalité une affection (du seul point de vue hématologique) tout à fait particulière, une *anémie métaplasique*. Cette notion, que le premier Nægeli avait apportée avec beaucoup d'autorité, est aujourd'hui à peu près unanimement reconnue grâce à la ponction du sternum, et même en France, où de nombreux auteurs s'étaient longtemps opposés aux idées de l'hématologue suisse.

Les modifications hématiques apportées au cours de la maladie de Biermer ne sont pas simplement quantitatives, en plus ou en moins. Elles sont qualitatives. Et, cela, l'aspect médullaire plus encore que la lame de sang le démontre. Le myélogramme de la maladie de Biermer possède, et lui seul, des *mégaloblastes*.

A propos de mégaloblastes, je mets en garde contre une erreur de terminologie, qui, comme cela est fréquent en hématologie, est souvent commise. Bien des auteurs appellent et continuent à appeler mégaloblastes les hématies nucléées jeunes de la série normoblastique, que l'on a désignées, à la suite de Nægeli et Ferrata, proérythroblastes ou érythroblastes basophiles. C'est leur droit. Mais ce n'est pas de ces mégaloblastes qu'il s'agit dans l'anémie pernicieuse.

Les mégaloblastes de la maladie de Biermer ne sont pas de simples hématies nucléées jeunes : elles représentent toute une *génération d'hématies morphologiquement spéciales, distinctes des normoblastes*, allant de formes jeunes, promégaloblastes, jusqu'aux formes mûres, mégaloblastes orthochromatiques, et dont l'aboutissant anucléé est le mégalocyte, hématie atypique, mais de maturation *totalement* achevée : distincts, les mégaloblastes le sont par leur taille, mais la grandeur n'est pas un argument suffisant, car il existe de petits mégaloblastes. Ils le sont surtout par l'aspect du noyau et celui du protoplasme : le noyau est plus volumineux, à chromatine finement tracée et ponctuée (comme celui d'un histiocyte), se modifie rapidement pour prendre des aspects monstrueux bilobés, réniformes, et se fragmente en carryohexis ; souvent sa position

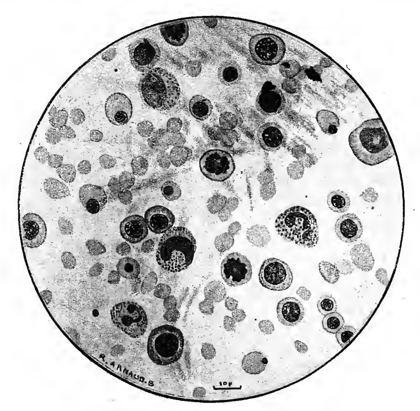


Anémie en voie d'amélioration. — Nombreux érythroblastes (fig. 4).

est excentrée. Le protoplasme, d'abord basophile, ne tarde pas à acquérir des teintes vives, par suite de la surcharge d'hémoglobine inégalement distribuée. La forme est souvent ovalaire ou ovulaire, comme l'est le mégalocyte hyperchrome fréquemment porteur de restes nucléaires.

En somme, les mégaloblastes sont des *caricatures* d'hématies nucléées. Nous ne contestons pas que, dans certains états pathologiques, on puisse rencontrer par hasard des aspects d'hématies qui ont quelque ressemblance avec les mégaloblastes biermériens. Mais ils sont isolés, au nombre de deux ou trois, ils ne forment pas une lignée abondante et complète comme celle que l'on observe toujours et *uniquement* dans la maladie de Biermer. Sur le myélogramme, ils se comptent par 30, 60 p. 100 des éléments cytologiques, abondants et denses, et dans lesquels figurent, à côté des mégaloblastes et des mégalocytes, des myélocytes volumineux eux aussi, des polynucléaires au noyau polysegmenté, des hémohistioblastes et des cellules lysées. L'ensemble est si caractéristique que, du premier coup d'œil, on fait le diagnostic de maladie de Biermer sans autre renseignement que la ponction du sternum.

Ce myélogramme appelle encore des remarques importantes. Tout d'abord l'aspect si spécial que nous décrivons ne le reste que pour une maladie de Biermer non traitée. Dès que l'on institue l'hépatothérapie, la moelle se modifie très rapidement (en deux, trois ou quatre injections), plus rapidement et précocement que le sang, parce que les transformations de la première commandent les transformations du deuxième : les mégaloblastes tendent à disparaître pour permettre le retour des normoblastes, et l'on considère généralement que la maladie de Biermer résulte justement de cette substitution d'une érythropoïèse anormale, embryonnaire, à l'érythropoïèse commune, normoblastique. Les ponctions que nous avons pratiquées en séries, au cours de maladies de Biermer traitées par le foie, nous conduisent plutôt à penser que la mégaloblastose est une apparence monstrueuse, un trouble dystrophique permis par la carence d'une substance nécessaire à la formation d'érythrocytes normaux, tout comme est le rachitisme pour le système osseux. Le rôle du traitement de Whipple n'est pas de substituer deux générations d'hématies distinctes l'une de l'autre, mais de régler la maturation harmonieuse des hématies



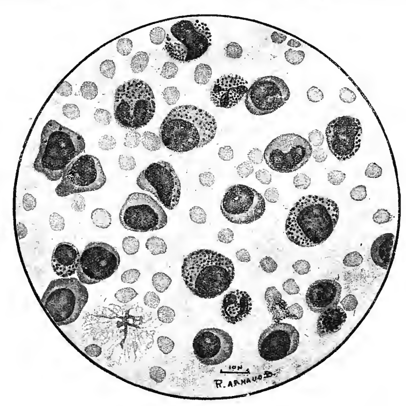
Ictère hémolytique. — Nombreux érythroblastes (fig. 5).

normales. Quand la substance hématopoiétique fait défaut, ce développement devient anarchique : le mégaloblaste. En retour, la prescription de foie ramène peu à peu le mégaloblaste dans le rang normal. Elle ne substitue pas, elle transforme.

Quoi qu'il en soit, l'aspect mégaloblastique du myélogramme reste bien caractéristique de l'anémie pernicieuse non traitée. Aussi est-ce une faute, lourde à notre avis, et trop souvent commise, que d'ordonner le foie de veau systématiquement et immédiatement à un sujet pâle et anémié, avant de s'être assuré de quelle sorte d'anémie il est atteint. Car, après les premières injections, il devient infiniment plus difficile de certifier qu'il s'agit d'une véritable anémie pernicieuse, pour les raisons que nous disions plus haut.

Avant le traitement, au contraire, le diagnostic est très simple, par ponction sternale qui permet de délimiter d'une manière certaine le cadre de la maladie de Biermer, d'en rejeter certaines anémies que l'on y avait rattachées autrefois, à tort. sous prétexte qu'elles étaient cryptogénétiques. Telles sont les anémies *hypochromes achyliques*, certaines « *anémies malignes intermédiaires* » (Chevallier), dont le myélogramme est normoblastique.

c. Par la ponction sternale, aussi, on arrive aujourd'hui à plus de certitude, concernant les *anémies secondaires*. A notre connaissance, il en est peu qui prennent le type biermérien mégaloblastique. Jamais les anémies des gastrectomisés, jamais non plus les anémies toxiques, infectieuses (par exemple l'anémie [de l'endocardite lente) ; jamais, en dépit de tout ce qu'on a écrit à ce sujet, l'anémie du cancer gastrique quelques soient l'intensité et les motifs de la déglobulisation.



Leucémie myéloïde en poussée aiguë. — Nombreux myélocytes et myéloblastes (fig. 6).

Bien des auteurs, à l'étranger, signalent la maladie de Biermer dans la sprue. L'hépatothérapie la guérirait. Dans un cas de sprue tropicale, que nous avons ponctionnée par deux fois, au moment d'une poussée, nous n'avons pas retrouvé de mégaloblaste, au sens où nous entendons cet aspect cytologique.

d. Ainsi le mégaloblaste nous paraît bien caractéristique de cette maladie particulière qu'est la maladie de Biermer.

Remarquons qu'en d'autres états pathologiques il est très possible d'observer des hématies nucléées atypiques, différentes des normo-

blastes, soit plus volumineuses : macroblastes, soit réduites de taille : microblastes, soit même plus atypiques : paraérythroblastes.

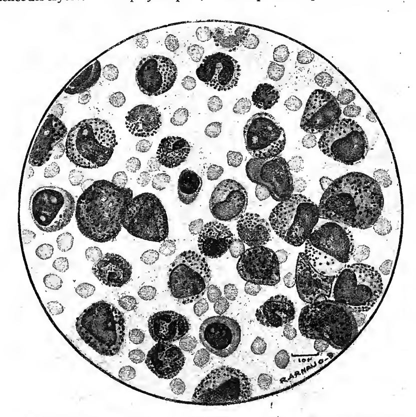
C'est ainsi que le myélogramme de l'*ictère hémolytique* est non seulement caractérisé par l'extrême abondance des hématies nucléées, mais aussi par leurs formes : microblastes, macroblastes, ces derniers frappant par l'énormité du noyau en regard de la faible quantité du protoplasme.

Et de même, au cours des *érythroblastoses*, notons la fréquence des érythroblastes polymorphes,

Les cas de cryptoleucémies chroniques sont cependant plutôt rares en regard des *leucémies aiguës*, cachées et camouflées, extrêmement fréquentes, observées à tous les âges, mais principalement chez l'enfant.

Les leucoses aiguës atypiques le sont déjà par leurs symptômes cliniques : formes apyrétiques, purement anémiques, ganglionnaires, douloureuses, etc.

Elles le sont aussi par l'aspect sanguin : la leucopénie remplace souvent la leucocytose clas-



Leucémie myéloïde. — Nombreux myélocytes et quelques polynucléaires (fig. 7).

à noyau mitotique, à noyau mûriforme, à plusieurs noyaux même.

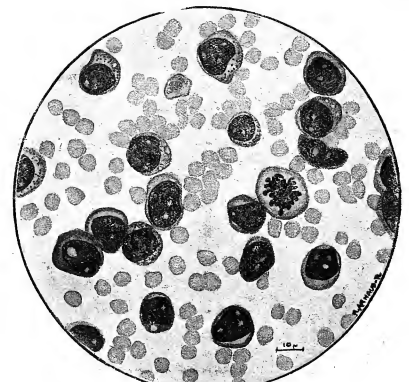
Mais, répétons-le, ce ne sont jamais des mégaloblastes.

B. Les leucémies. — La ponction sternale ne rend pas moins de services dans l'étude des leucémies.

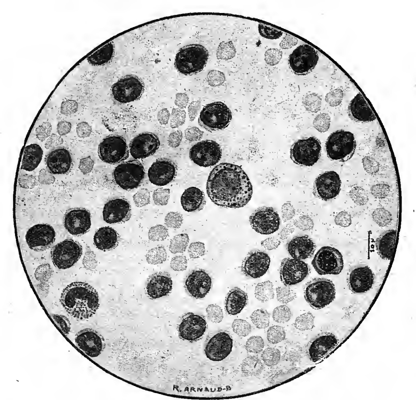
Certes pas dans les formes typiques de la maladie, dont l'examen de sang suffit à faire le diagnostic aisément. Mais, dans *les cryptoleucémies, lymphogène ou myélogène*, le myélogramme rend compte de cet aspect si caractéristique qui n'apparaît pas sur la lame de sang : ou bien nappe de lymphocytes jeunes et mûrs, ou bien prolifération myélocytaire excessive.

sique, l'irruption de cellules souches manquant partiellement ou en totalité, ceci temporairement ou tout au long de l'évolution de la maladie, qui se prolonge jusqu'à plusieurs mois. On croirait alors, en examinant le sang, à une anémie aplastique, à une agranulocytose. Parfois même, à cause de la mononucléose dominante, le diagnostic *d'angine monocytaire bénigne* est porté, à moins que l'erreur inverse ne soit commise, erreurs aux conséquences redoutables, puisque le pronostic de l'angine à monocytes est bénin, celui de la leucose aiguë toujours fatal.

Dans tous les cas, le myélogramme donne avec certitude la clef du diagnostic : il est formé presque uniquement de cellules souches, toutes plus



Leucémie aiguë classique myéloblastique (fig. 8).



Leucémie aiguë dite lymphoblastique (fig. 9).

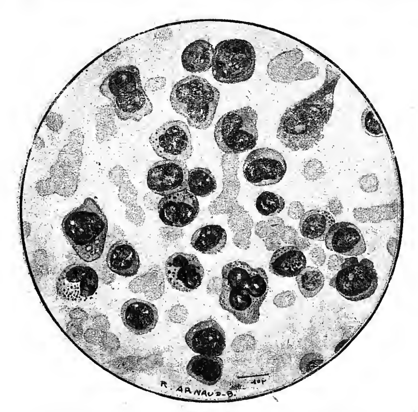
ou moins semblables à elles-mêmes, réalisant une apparence uniforme, homogène, monotone. En fait, il existe çà et là quelques polynucléaires, lymphocytes ou monocytes, éléments réticulo-endothéliaux. Mais, dans l'ensemble, on note une complète indépendance entre la masse leucoblastique et les éléments adultes, ce qui constitue l'hiatus leucæmicus de Nægeli, caractéristique de la leucose aiguë.

A propos des cellules souches de la leucose aiguë, plusieurs remarques s'imposent. D'abord la densité des éléments souches n'est pas toujours la même. Ensuite, la morphologie de ces éléments n'est pas unique et uniquement ce à quoi nous ont habitués les moelles normales. Il est fréquent d'observer un leucoblaste petit, presque dépourvu de protoplasme, à noyau spongieux et vacuolé. Il n'est pas rare non plus que certains leucoblastes soient grands, à protoplasme très clair et étalé, à noyau d'allure monocytique. Ou bien, encore, on note dans les cellules souches des inclusions, granulations azur ou basophiles, bâtonnets d'Auer. Ou bien même un aspect plasmacellulaire à cellules de Türk.

C'est en raison de ces multiples aspects cytologiques qu'on a établi une division doctrinale en leucémie myéloblastique, leucémie lymphoblastique, leucémie monoblastique.

Personnellement, nous nous rangeons difficilement à cet avis. Il n'est pas démontré qu'il existe un lymphoblaste et un monoblaste distincts du myéloblaste. Existeraient-ils qu'il faut bien avouer que rien ne permet de les distinguer avec certitude. Et qui parle de lymphoblaste, à cause de la petitesse de la cellule, peut tout aussi bien dire hémocytoblaste, c'est-à-dire cellule totalement indifférenciée, elle aussi très petite.

Nous ne voulons pas nier que certaines leucoses donnent des aspects purs et homogènes qui permettent d'y mettre une étiquette précise. Mais la leucémie myéloblastique résume l'immense majorité des faits. Et la pratique de la ponction sternale nous prouve chaque fois que le tissu myéloïde est intéressé. Seulement, en reconnaissant des figures cytologiques anormales, distinctes du myéloblaste habituel, nous admettons qu'il s'agit de myéloblastes pathologiques, paramyéloblastes de Nægeli, traduisant non plus simplement une multiplication excessive, mais un essai de maturation anarchique et avorté : de là ces aspects multiples, différents, imprévus et *difficiles à reconnaître*, qui sont en somme des



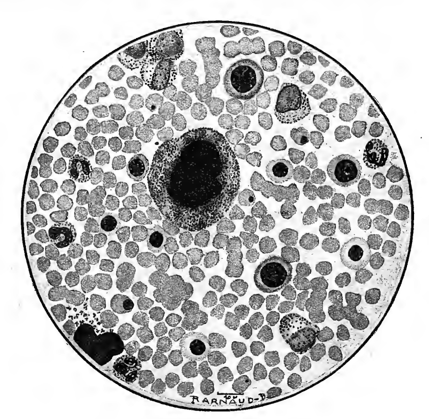
Leucémie aiguë à paramyéloblastes. — Myéloblastes atypiques (fig. 10).

cellules monstrueuses, anormales, ayant perdu leur potentiel de différenciation, et reconnus comme stigmates de leucose par la grandeur relative du noyau, les nucléoles nombreux et l'uniformité des éléments.

Une remarque encore : la leucose aiguë n'est pas qu'une affection touchant la formation des globules blancs. Elle intéresse aussi les globules rouges, et les hématies nucléées sont parfois en abondance. On parle alors d'*érythro-leucémie* ou, mieux, d'*érythro-leucomyélose*. Le pourcentage des érythroblastes par rapport aux leucoblastes peut atteindre 60 p. 100 et même plus, alors que pour la leucose ordinaire il est inférieur à 10 p. 100. Dans un de ces cas, nous avons même observé, suivant les moments et les poussées évolutives de la maladie, un véritable balancement entre le taux des érythroblastes et le taux des leucoblastes.

C. La question des érythroblastoses. — On parle aisément aujourd'hui d'*érythroblastose*. On croit ainsi satisfaire un diagnostic précis. En réalité, il n'en est rien. L'érythroblastose n'est qu'un symptôme, un stigmate hématologique, appartenant à bien des maladies.

Parmi elles, il est des maladies constitutionnelles, familiales, surtout *infantiles*, dont les érythroblastoses mortelles du nouveau-né, les érythroblastoses de l'enfant : la maladie méditerranéenne de Cooley, l'anémie splénomégalique de von Jacks-Luzet-Hayem, à côté desquelles on doit encore ranger la maladie hémolytique, qui est, elle aussi, constitutionnelle et présente souvent dans son sang les hématies nucléées. Le myélogramme, dans tous ces cas, laisse apparaître ces érythroblastes extrêmement abondants, polymorphes, souvent atypiques.



Polyglobulie. Maladie de Vaquez (fig. 11).

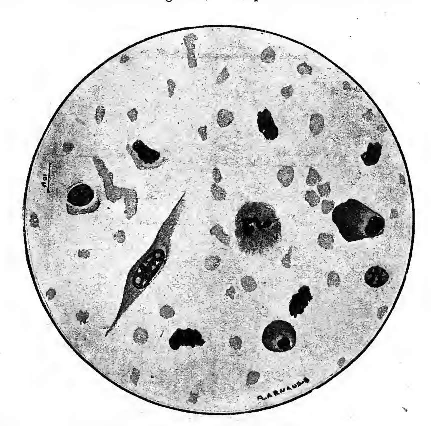
On décrit aussi des *érythroblastoses chez l'adulte*. P. E.-Weil, en parlant d'érythroblastose de l'adulte, a en vu une affection particulière chronique, à gros foie et grosse rate, l'un et l'autre érythroblastogènes, alors que la moelle ne le serait pas. Cette affection est certes intéressante, mais elle est rare, et elle ne peut en rien être considérée comme la seule érythroblastose de l'adulte. Chez lui, comme chez l'enfant, les maladies érythroblastiques sont diverses. Parfois l'érythroblastose est secondaire d'une hémorragie profuse, d'une infection chronique, et, parmi ces érythroblastoses secondaires, la plus intéressante

est certes celle qui succède à un cancer métastatique des os, autour de cellules néoplasiques. Nous aurons à y revenir. Parfois, elle est primitive, réalisant alors cette maladie bien particulière qui est la ***myélose érythrémique aiguë de Di Guglielmo***, dont l'aspect clinique et évolutif est très voisin de celui de la leucémie aiguë. Et on peut considérer cette forme comme le pendant dans la série rouge de la leucose aiguë dans la série blanche. D'ailleurs, avons-nous dit, une forme en fait la transition : *l'érythroleucémie ou l'érythroleucomyléose*. Dans la maladie de Di Guglielmo, rare, dont nous avons observé un cas, la prolifération érythroblastique de la moelle est intense, à nulle autre pareille. Toutes les variétés d'érythroblastes s'y notent, et souvent des formes à plusieurs noyaux, à noyau mitotique ou à noyau prolifératif, mûriforme. Les restes nucléaires, corps de Jolly et corps de Cabot des érythrocytes sont nombreux ; les hématies basophiles ponctuées aussi, tout comme dans le saturnisme. Les réticulocytes, au contraire, sont à peine augmentés. Et, à côté des érythroblastes, on note en petit nombre des leucoblastes, des myélocytes basophiles jeunes.

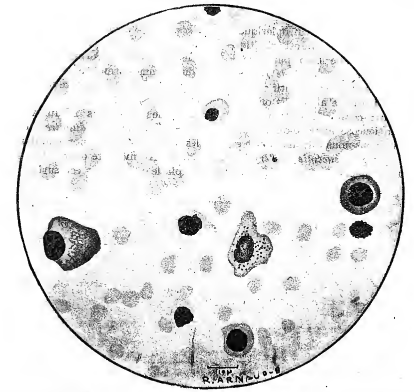
Le myélogramme de la maladie de Di Guglielmo ne doit pas être confondu avec celui de *l'érythrémie de Vaquez*, maladie bien différente : ici, la prolifération érythroblastique est moins intense et aboutit à une polyglobulie sanguine adulte, sans normoblastes dans le sang. Au myélogramme, on note encore une augmentation des mégacariocytes.

D. **Les aplasies médullaires.** — Sous le terme d'***aplasies médullaires***, on doit désigner les syndromes de non-fonctionnement de la moelle. Au moindre degré, il s'agit d'hypoplasie. L'aplasie médullaire est surtout connue depuis quelques années. Elle fut antérieurement décrite sous le nom d'anémie aplastique. Nous avons déjà dit ce que l'on devait penser de cet état. Après la guerre fut créée par Schultz l'agranulocytose. Or, l'agranulocytose pure, pas plus que l'anémie aplastique, ne sont des cas fréquents. Ordinairement, on observe associée la triple déficience des formations médullaires : globules rouges, granulocytes, plaquettes. Cela à des degrés variables, si bien que les combinaisons les plus diverses, entre anémie, agranulocytose et purpura thrombopénique, sont possibles, avec toute une gamme dans leurs gravités respectives.

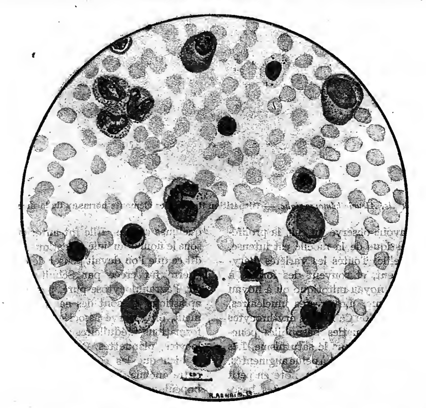
Et l'examen du sang n'est pas toujours suffi-



Aplasie médullaire totale. Aleucie hémorragique. — Disparition de tous les éléments normaux de la moelle (fig. 12).



Aplasie médullaire subtotale. — Disparition des granulocytes. Un ou deux érythroblastes (fig. 13).



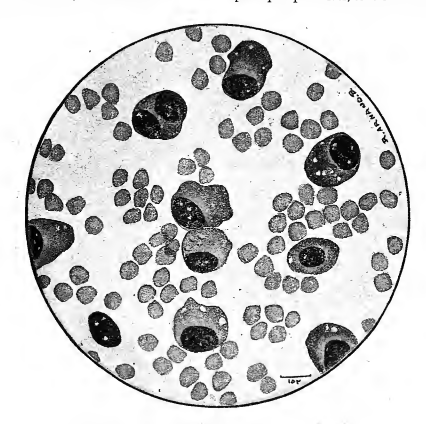
Angine à monocytes. — Myélogramme normal avec beaucoup de monocytes (fig. 14).

sant à dénoncer le syndrome exact auquel on a affaire.

Parfois, il ne fait que masquer une *leucose aleucémique,* dont nous avons déjà dit la fréquence. Le myélogramme la démontre.

Autre part, on pense à une agranulocytose, alors qu'il s'agit d'une *mononucléose infectieuse bénigne* : l'anémie et le syndrome hémorragique manquent, et le myélogramme prouve bien une intégrité médullaire.

Dans d'autres cas, au contraire, la *myélose aplastique* est véritable, les toxicoses de la moelle en étant souvent responsables : benzol, novar, sels d'or, corps radio-actifs, pyramidon et dinitrophénol relatées souvent à l'étranger, dérivés sulfamidés. Le novar, les sels d'or, comme nous l'avons parfois observé, créent des syndromes de panmyélophtisie, d'aleucie hémorragique : tous les éléments médullaires ont disparu de l'étalement ; on retrouve seulement des lymphocytes, des plasmocytes et des cellules réticulo-endothéliales, incontestablement augmentées en nombre absolu. Le pyramidon donne plutôt le syndrome à prédominance agranulocytaire, la radiothérapie celui où l'anémie aplastique l'emporte. Certains médicaments, l'intoxication professionnelle par le benzol déterminent des myéloses hypoplastiques, susceptibles de régénération et de guérison. On note alors parfois dans la moelle une réaction leucémoïde secondaire (Nægeli et Rohr, Jaïs) difficile à distinguer des leucoses primitives. Rien ne prouve d'ailleurs qu'il y ait une frontière nettement tracée entre la leucose aiguë et la myélose aplastique. Dans l'un et l'autre cas, quoi qu'on ait dit, on peut observer une réaction réticulo-endothéliale importante. Et il existe même, quoique rares, des myéloses aplastiques primitives, tout comme l'est la leucémie aiguë : récemment nous en avons eu à traiter une, chez un adolescent, sans passé pathologique, sans étiologie suspecte.



Myélome plasmocytaire. — Nombreux plasmocytes (fig. 15).

Au total, la ponction sternale est dans tous les cas de la plus grande utilité, précisant un diagnostic que l'examen du sang rend parfois incertain, jugeant aussi de sa gravité immédiate ou à venir.

E. **Les proliférations tumorales de la moelle.** — Il y a incontestablement un grand intérêt à ponctionner un sternum atteint malignement. On note la prolifération plus ou moins systématisée des cellules cancéreuses en cause.

On doit établir une distinction entre les cancers vrais des organes hémoformateurs ou du

système réticulo-endothélial et les cancers secondaires métastatiques.

a. Il y a d'abord le *myélome diffus*, ou maladie de Kahler, au cours de laquelle le sternum, plus que tout autre os, est atteint précocement. La ponction est douloureuse. L'os, particulièrement mou, se laisse ponctionner très facilement, et on aura soin de ne pas pousser l'aiguille trop violemment pour éviter la traversée de part en part. La moelle retirée est en bouillie, dense, peu abondante.

Le myélogramme du myélome diffus est tout à fait particulier. Presque toujours il s'agit d'un plasmocytome, dont l'aspect est fait, à l'exclusion des éléments médullaires normaux, presque uniquement de cellules plasmocytoformes. Les vrais plasmocytes en réalité sont rares. Plus souvent, il s'agit de grands éléments à protoplasme plus clair, couleur lavande, ponctué de vacuoles, à un ou plusieurs noyaux : les uns sont périphériques, les autres centraux. Le protoplasme est en général agranuleux. Certaines de ces cellules sont groupées en amas. Pour bien des auteurs, avons-nous dit, les plasmocytes signifieraient éléments endothéliaux.

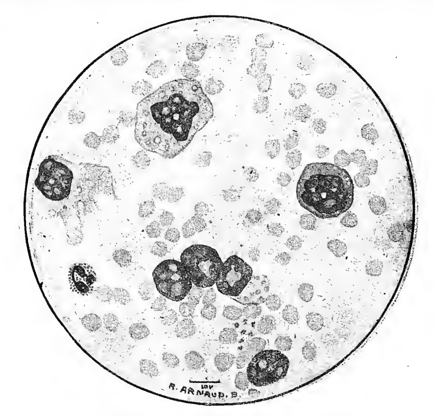
A côté du plasmocytome, on peut, comme le signale Varadi, et comme nous l'avons vu nous-même, rencontrer des myéloblastomes à prolifération myéloblastique.

b. Le *réticulo-sarcome d'Ewing*, lorsqu'il atteint, en se généralisant, le sternum, est susceptible d'être reconnu par myélogramme, ainsi que nous l'avons observé chez le professeur Carnot : les éléments nombreux sont réduits au seul noyau réticulé et vacuolé, certains soudés en symplaste dans une masse protoplasmique imprécise.

c. Chez l'enfant, par la ponction sternale, on peut arriver au diagnostic de *réticulose métabolique*, type Gaucher ou Niemann-Pick, ainsi que l'ont montré Löwinger, Markoff et Rohr. Les cellules ici sont très grandes, jusqu'à 80 μ, rondes ou polyédriques, à noyau petit, unique ou multiple, au protoplasme clair, hyalin ou basophile, groupées en îlots. Dans la maladie de Niemann-Pick, les éléments sont plus petits et présentent un protoplasme lipoïdique, caractérisé par ses réactions tinctoriales.

d. De toutes les affections tumorales, le *cancer métastatique* est cependant le plus fréquent, secondaire d'un cancer digestif ou, mieux encore, glandulaire, du sein, de la prostate, du rein.

Les cellules cancéreuses ont des aspects dif-



Métastase cancéreuse. — Cellules néoplasiques (fig. 16).

férents. Parfois, elles sont typiques, d'un diagnostic facile : énormes jusqu'à 40 µ, mais de tailles variant de l'une à l'autre, isolées ou mieux groupées en amas, avec un protoplasme basophile souvent continu d'une cellule à l'autre ; la basophilie n'est pas uniforme, homogène, du même bleu partout ; le protoplasme est ponctué de vacuoles nombreuses, irrégulières et d'inégale grandeur. Le noyau est énorme aussi, arrondi ou lobé, contourné, parfois dédoublé ou multiple. Et, à côté du corps nucléaire principal, existent souvent des corpuscules nucléaires très petits, complètement détachés ou reliés au corps principal. Dans le noyau, à chromatine fine et irrégulière tout à la fois, se dessinent des nucléoles, très nombreux, inégaux, souvent monstrueux et irréguliers, de même que le noyau. Certaines de ces cellules cancéreuses contiennent des inclusions comme des macrophages.

Plus souvent, les cellules cancéreuses sont plus petites, réduites à un noyau rond ou ovalaire, ou en haricot, dont la chromatine très fine, lâche, contient de nombreux nucléoles inégaux. Le protoplasme autour ou bien est absent, ou bien se réduit à des traînées bleuâtres ou à une bande irrégulière vacuolée. Le diagnostic de cellule cancéreuse est alors difficile, car dans une moelle normale on retrouve des aspects cellulaires assez voisins : noyaux nus de cellules réticulées, cellules endothéliales, macrophages, plasmazellen. L'abondance de ces cellules et leur agglomération en tas est un bon argument en faveur de leur origine maligne. Aussi a-t-on intérêt à les rechercher à un faible grossissement microscopique. De toute manière, malgré les différences d'aspects qu'ont ces cellules, il est impossible de dire quel est le cancer originel en cause.

Dans la moelle, la cellule cancéreuse n'est pas tout. Le parenchyme médullaire est lui-même très modifié. Tantôt, le plus souvent, la moelle est extrêmement appauvrie, au point de faire totalement défaut, ou presque, au pourtour des cellules cancéreuses.

Tantôt, plus rarement, au contraire on note une hyperplasie médullaire considérable, myéloblastique, myélocytique, mais surtout érythroblastique. L'érythroblastose, qui apparaît abondante dans le sang, est aussi importante et abondante que dans la maladie de Di Guglielmo, et, comme dans cette dernière, on retrouve toute la gamme des aspects érythroblastiques et paraérythroblastiques.

Au demeurant, il reste difficile à dire pourquoi la myélose cancéreuse métastatique est tantôt aplastique, tantôt hyperplastique et érythroplastique.

e. Pour clore, il faut noter que, dans la *maladie de Hodgkin*, même avec métastase sternale, nous n'avons jamais retrouvé de cellule de Sternberg sur le myélogramme, qui dans l'ensemble n'a rien de caractéristique.

V. — Ponction sternale en dehors des affections sanguines.

La moelle et ses modifications ont été étudiées aujourd'hui dans un grand nombre de maladies, sinon toutes.

L'intérêt est ici bien moindre que dans les maladies du sang, tout au moins au seul point de vue cyto-diagnostic pratique. Et nous n'y insisterons pas.

Au contraire, l'étude bactériologique peut être très intéressante dans les maladies infectieuses. De même la recherche des parasites.

L'*étude bactériologique* par myéloculture a été inaugurée par le professeur Debré et ses collaborateurs, et poursuivie depuis par de nombreux auteurs, tels que Storti en Italie. Il faut insister tout de suite sur les difficultés techniques que rencontre souvent la myéloculture : plus aisément qu'une hémoculture, elle risque de se souiller. La méthode peut rendre des services : on l'a signalée positive très tard dans la fièvre typhoïde, par exemple. Chez le très jeune enfant, aux veines inaccessibles, elle remplace l'ensemencement du sang périphérique.

Néanmoins la myéloculture n'a pas apporté de révolution aussi sensationnelle que le myélogramme. En particulier, il faut noter qu'elle s'est montrée négative dans bien des maladies sanguines, surtout la leucose aiguë qu'on suspecte infectieuse.

Beaucoup plus fructueux est le myélogramme pour un *diagnostic parasitologique*. La trépanoponction, dans ce but, fut faite au tibia dès 1903, par Pianèse. Depuis la ponction du sternum, une place importante lui est consacrée en parasitologie, et Brumpt, dans sa thèse récente, a fait une très claire mise au point de la question.

La ponction du sternum est utile dans bien des affections tropicales.

D'abord, les *leishmanioses*. La constatation du parasite se fait sur frottis de la moelle par la méthode du May-Grünwald-Giemsa : les leishmania apparaissent libres ou intracellulaires dans de grandes cellules mononucléées, histiocytaires, répondant à la description de l'hémohistioblaste de Ferrata. Le parasite a une forme arrondie de 2 à 4 µ, au cytoplasme basophile contenant une vacuole, au noyau sphérique, avec un blépharoblaste fortement coloré. Parfois les leishmania se disposent en rosace.

Dans la *trypanosomiase africaine*, les trypanosomes sont plus précoces, plus fréquents, plus polymorphes aussi dans la moelle que dans le sang.

Dans le *paludisme* et les *spirochétoses*, l'examen de la moelle n'offre pas d'avantage sur l'examen du sang en goutte épaisse.

De même pour les *filarioses*. Au contraire, pour les *mycoses généralisées*, en particulier l'*histoplasmose*, la ponction sternale serait le procédé de choix.

***

Au terme de ces considérations, nous n'avons nullement la prétention d'avoir traité entièrement le problème de la ponction sternale. Nous n'avons fait qu'envisager certains points dont l'intérêt est majeur.

Et cela nous paraît suffisant pour n'avoir plus à démontrer que la méthode se révèle d'une très grande utilité courante.

Il y a plus, à notre avis. Trop souvent, aujourd'hui, on redoute d'aborder l'étude de l'hématologie, parce que science trop compliquée. A juste titre, si l'on considère les traités de sang, les questions doctrinales qui les encombrent, les multiples et différentes classifications, les terminologies aussi variées et contradictoires qu'inutiles. Mais l'étude du sang, et de tout ce qui s'y attache, se simplifie considérablement lorsqu'on l'entreprend au microscope. Elle devient à la fois claire et passionnante. Et le myélogramme, à tout prendre, est le meilleur maître pour ceux qui veulent s'y initier.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Occlusions intestinales consécutives aux opérations gynécologiques.

On sait que les occlusions post-opératoires les plus fréquentes succèdent soit à des appendicites aiguës, soit à des opérations gynécologiques.

B.-Y. Yovanovitch a recherché, dans les archives de la Salpêtrière (Service Gosset), les circonstances de ces occlusions et les conséquences qu'on peut en tirer (*Gynécologie et Obstétrique*, tome XXXVIII, n° 6, décembre 1938).

On constate tout d'abord que, plus une intervention est conservatrice, plus elle est génératrice d'occlusion. C'est ainsi que l'hystérectomie subtotale se complique beaucoup plus souvent que la totale, et on pourrait ajouter la myomectomie plus souvent que la subtotale.

D'autre part, deux facteurs interviennent encore: l'un, physico-chimique, produit par le traumatisme mécanique de l'intestin au cours d'une opération difficile et par l'irritation et l'iode de la paroi ou de l'éther ; l'autre, infectieux, dû à des lésions mal refroidies, fait si fréquent dans la chirurgie gynécologique.

Il faut y ajouter le rôle des surfaces dépéritonisées; dans presque toutes les observations, on note des difficultés de bonne péritonisation ; et enfin le rôle du drainage.

Dans 2 cas personnels, un drain du Douglas et un Mikulicz ont provoqué précocement des accidents mécaniques qui ont cédé après ablation du drainage.

Il faut donc limiter le drainage au strict minimum, et, toutes les fois qu'il est possible, préférer le drainage vaginal au drainage abdominal.

L'occlusion apparaît à trois périodes bien différentes : soit immédiatement après l'opération, dans les tout premiers jours où elle fait suite sans transition à la parésie post-opératoire ; soit précocement, à partir du cinquième ou du sixième jour, souvent après une ou plusieurs phases trompeuses de rémission; soit enfin tardivement, plus ou moins longtemps après la guérison apparente de la malade.

Le traitement varie également suivant la période envisagée.

L'occlusion immédiate relève avant tout du traitement salé hypertonique, traitement renouvelé toutes les deux heures et allant jusqu'à 50 grammes de sel par jour. En cas d'échec, c'est l'iléostomie sans le moindre retard.

La rachianesthésie et les lavements électriques ont vécu.

L'occlusion précoce est très diversement traitée. La plupart conseillent, ici encore, l'iléostomie minima.

La libération des anses est, en effet, choquante, favorable à la diffusion de l'infection et aux dépéritonisations, et enfin n'évacue pas le contenu toxique de l'intestin.

Le reproche qu'on peut faire à l'iléostomie est de laisser parfois évoluer au-dessous d'elle des lésions sphacéliques.

Ces cas sont exceptionnels, et de plus on en fera le diagnostic précis.

On craint souvent la persistance de la fistule : en réalité, la plupart se ferment spontanément lorsqu'elles sont faites correctement.

Enfin, l'occlusion tardive doit toujours comporter une exploration large avec mise à nu et levée de l'obstacle. On la complétera soit par iléostomie complémentaire, soit par la vidange du grêle, récemment recommandée par Raymond Bernard. Il fait une véritable incision au bistouri de l'anse grêle la plus lourde et la plus pleine, et soulève simplement les anses qui se vident en quelques instants. « Une suture rapide, et, quelques minutes après le commencement de l'opération, on peut laisser retomber dans l'abdomen un paquet d'anses parfaitement vides, plus plates bien souvent qu'elle ne le sont dans les interventions abdominales à froid » (R. Bernard).

Grâce à ce procédé, il a pu obtenir 9 guérisons sur 12 cas très avancés.

Ét. Bernard.

Remarques sur les théories de l'audition.

Élève de Terracol, J.-A. Reboul (*Revue de laryngologie, otologie, rhinologie*, février 1939, n° 2) a exposé dans ce clair article un résumé de sa thèse. Il cherche à expliquer la grande inconnue qui est le mécanisme de la transmission sonore dans l'oreille interne. S'aidant des expériences de Bekesy, de calculs mathématiques en appliquant les lois de l'hydrodynamique, l'auteur arrive à conclure que : 1° pour les basses fréquences, la membrane basilaire vibrant à la façon d'une languette vibrante ne peut faire admettre la théorie de la résonance pour ces fréquences, d'où différenciation de ces sons au niveau du cortex : théorie dite du téléphone.

2° Pour les fréquences élevées, il existe des zones de la membrane basilaire qui vibrent à une amplitude supérieure à celle des zones voisines; il semble donc exister des zones où les cellules sensorielles sont excitées de préférence : théorie dite de résonance.

Par conséquent, l'auteur admet une théorie mixte qui semble devoir concilier les deux théories classiques. Ce travail de grande tenue scientifique intéressera à la fois l'otologiste, le neurologiste, le physiologiste et le physicien.

M. Aubry.

Le cœur et les sports.

René Bénard (*La Semaine des hôpitaux de Paris* 15 janvier 1939) étudie successivement le retentissement normal du sport sur l'appareil cardio-vasculaire ; son retentissement anormal et enfin la conduite à tenir de la part du médecin vis-à-vis du sportif et du candidat au sport.

Les chiffres habituellement trouvés chez les sportifs varient considérablement non seulement avec l'âge du sujet, mais encore selon le genre de sport envisagé. Le pouls peut varier à l'état normal de 56 à 80. Chez des sportifs entraînés, un exercice violent à la barre fixe peut l'accélérer de 20 pulsations à la minute ; une course à pied peut le porter à 200 et même 250. Les examens radiologiques ont mis en évidence quelques variations de volume de l'aire cardiaque : dilatation dans les premières phases de l'entraînement, mais peut-être réduction par la suite.

La dilatation brusque du cœur, véritable cœur forcé, existe, mais est très rare. On peut en dire autant du « cœur progressivement forcé » : chez le vrai sportif, la résistance du cœur s'accroît au lieu de diminuer, mais il est des facteurs infectieux ou toxiques qui, eux, déterminent des affections lentes du myocarde que des efforts physiques répétés peuvent extérioriser. Par contre, les troubles fonctionnels, surtout chez de jeunes sujets, ne sont pas rares ; ils appartiennent au tableau clinique « de l'éréthisme cardiaque des adolescents ».

Vis-à-vis du sportif, le médecin peut être amené à rechercher l'aptitude cardiaque à l'effort ; de nombreux tests ont été proposés. Dans sa thèse récente, le Dr Colin a montré qu'il y avait intérêt à utiliser des épreuves différentes suivant le sport choisi. L'expérience montre qu'il est normal d'attendre, pour le retour du pouls à son taux primitif, cinq minutes après un 100 mètres, huit après 400, trente après 1 500. La question de l'autorisation ou de l'interdiction du sport est surtout délicate quand on soupçonne l'existence d'une cardiopathie organique. Aucune hésitation n'est évidemment possible lorsqu'il existe une poussée inflammatoire évolutive, un gros cœur avec arythmie complète, ou une symphyse. Mais, pour tous les autres cas, un exercice modéré ne peut qu'être favorable ; et, sous l'apparence d'une boutade, la phrase *fas quod potes* (fais ce que tu peux) résume très exactement le degré d'autorisation que l'on peut accorder dans chaque cas particulier.

M. Poumailloux.

Traitement du rachitisme par une dose unique de vitamine D concentrée.

F.-R. Kardos (*Bratislavske Lekarské Listy*, janvier 1939, p. 1) a traité 56 cas de rachitisme par des doses très élevées de vitamine D_2 ; la plupart n'ayant reçu qu'une seule dose de 50 000 unités internationales, 3 d'entre eux de 100 000 et 11 de 150 000. La dose unique de 50 000 unités s'est montrée suffisante pour la guérison au moins passagère des cas de rachitisme discret ; elle ne suffit pas, en tout cas, à assurer une guérison définitive qui exige en moyenne une dose de 150 000 unités. Par contre, tous les cas de spamophilie cédèrent avec 150 000 unités sans réapparition des convulsions. La disparition du craniotabes était totale au bout de deux semaines ; l'atténuation du chapelet costal, nette au bout d'un mois. Le taux du calcium et du phosphore sanguins ne constituent pas un test fidèle d'appréciation de la guérison. Des examens radiologiques en série montrent une amélioration des lésions osseuses dès le troisième jour et une disparition des anomalies au bout de deux à trois mois.

M. Poumailloux.

Deux cas familiaux de xanthomatose cardio-vasculaire.

H. Siegmund (*Münch. Med. Woch.*, 21 oct. 1938) rapporte l'observation de deux frères qui moururent tous les deux avec des symptômes identiques. Chez l'un d'entre eux étaient apparus, six mois auparavant, des lésions xanthomateuses aux articulations des pieds et des mains qui se développèrent dans les semaines suivantes, en même temps qu'il en apparaissait au voisinage des genoux, des coudes et des paupières. A l'autopsie, on constata qu'en dehors des xanthomes cutanés disposés symétriquement existaient un anévrisme de la pointe du cœur, une infiltration de taches jaunâtres sur les valvules et un élargissement de l'aorte ascendante. Sur l'endartère de celle-ci s'étendait une infiltration de 2 à 3 millimètres d'épaisseur d'un tissu jaune et brillant, que l'on pouvait, du reste, également retrouver dans les autres vaisseaux. A l'examen histologique, cette infiltration se présenta comme un semis de nodules et de foyers xanthomateux typiques.

Cette xanthomatose cholestérinique présente de grandes analogies avec la maladie de Hand-Schüller-Christian, l'auteur ayant observé un cas de cette dernière maladie avec des lésions du type d'un granulome infectieux avec nécrose et ramollissement. Le tissu de granulation nouvellement formé ne contenait de lipoïdes dans aucun des cas observés. La formation du tissu de granulation ne serait donc pas conditionnée par le dépôt des lipoïdes ; il surviendrait plutôt un trouble du métabolisme lipoïdique dans les cellules du tissu de granulation, en premier lieu pendant son développement, et secondairement dans le sang. De même, il n'y a pas toujours parallélisme entre la teneur en lipoïdes du sang et du système réticulo-endothélial.

M. POUMAILLOUX.

Complications cérébrales après ligature de la carotide.

La gravité de la ligature carotidienne est bien connue, et la mortalité immédiate de cette intervention est estimée, selon les statistiques, de 11 à 20 p. 100. L'intérêt du cas que rapportent J.-L. FELTERMAN et W.-H. PRITCHARD (*The Journ. of the Americ. Assoc.*, 8 avril 1939) est moins d'ordre pratique que d'ordre physiologique ; cette observation relate en effet les conséquences cliniques et anatomiques tardives de la ligature carotidienne.

Chez leur malade, un homme de trente-sept ans, la ligature des carotides interne et externe du côté gauche avait dû être pratiquée à la suite d'hémorragies nasales profuses et rebelles ayant entraîné une anémie menaçante (1 300 000 globules rouges). Deux heures et demie après l'intervention, on observait une hémiplégie droite avec gêne de la parole et difficulté de la déglutition. Puis l'affection prit une allure chronique, et six mois plus tard on constatait chez lui des crises convulsives, une hémiplégie droite du type spasmodique avec atrophie musculaire, une astéréognostie, une aphasie accentuée, une hémianopsie latérale homonyme en quadrant ; le liquide céphalo-rachidien était normal ; une encéphalographie montra une dilatation considérable du ventricule latéral gauche que les auteurs attribuent à l'atrophie corticale. L'intelligence était extrêmement diminuée, comme le montraient les tests. Un certain degré de récupération fonctionnelle, en ce qui concerne notamment l'aphasie, se manifesta au bout de quelques mois, puis l'état devint stationnaire.

Plusieurs mois après, le malade mourut des suites d'une intervention pour tuberculose intestinale. L'examen anatomique du cerveau montra un ramollissement d'allure kystique extrêmement étendu intéressant tout le territoire externe de la sylvienne gauche, lésant avec prédilection le lobe pariétal et s'étendant aux lobes frontal et occipital, n'épargnant que le lobe temporal ; une partie du noyau coudé était détruite ainsi que la capsule externe ; en arrière, la lésion atteignait le gyrus supramarginalis et s'étendait à la partie intermédiolatérale du cortex occipital. Les dégénérescences étaient considérables, et en particulier l'atrophie pédonculaire était des plus nette ; on retrouvait la dégénérescence jusqu'au cordon latéral droit de la moelle cervicale supérieure.

Enfin les auteurs étudient les bases physio-pathologiques de cette grave lésion cérébrale et incriminent pour l'expliquer l'existence d'artériosclérose, l'absence de la communicante postérieure et l'anémie grave qui avait précédé l'intervention. Ils pensent qu'en cas d'hémorragie nasale grave on doit se former à lier la carotide externe.

JEAN LEREBOULLET.

Hydatidose rachidienne.

Tout à fait exceptionnelle dans notre pays, où elle a cependant été plusieurs fois observée, l'hydatidose rachidienne semble être, en Argentine, une cause relativement fréquente de compression médullaire. O. LUQUE et C. BRANDAR-CARAFFA (*Archivos Argentinos de Neurologia*, janvier-février 1939) en ont observé, depuis 1930, 8 cas vérifiés, l'un par l'autopsie, les autres chirurgicalement. Aussi mettent-ils l'hydatidose au premier plan du diagnostic différentiel des paraplégies par compression, et cela malgré l'opinion générale qui en fait une rareté. Ils soulignent que, dans tous leurs cas, la localisation, intra ou extra-durale, ne s'accompagnait pas de tuméfaction visible à la radiographie, ni de lésions osseuses vertébrales diagnosticables sur un cliché ; aussi le diagnostic de telles lésions est-il des plus difficile, surtout si l'on ajoute que les réactions de Weinberg, de Cassone et l'éosinophilie sanguine furent négatives dans 7 cas sur 8 ; dans un seul cas les auteurs ont trouvé un Weinberg positif, sans éosinophilie, avec Cassone négatif. L'aspect clinique des paraplégies ne présente aucune particularité qui puisse faire présumer son étiologie : c'est une compression myéloradiculaire banale. Dans tous les cas observés, l'hydatidose était à la fois intra et extra-durale ; dans l'unique cas autopsié existait une infiltration microvasculaire de la vertèbre correspondante sans altération radiologique visible ; dans aucun cas l'auteur n'a rencontré d'autre localisation vertébrale, périvertébrale ou pulmonaire. Le caractère isolé des localisations rachidiennes, la négativité des réactions biologiques expliquent la difficulté du diagnostic.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

L'HÉMATOLOGIE EN 1939

PAR

P. HARVIER et **J. MALLARMÉ**
Professeur — Chef de clinique
à la Faculté de Médecine.

Une revue générale de *Paris médical* est consacrée tous les deux ans aux maladies de sang. Elle a pour but d'apporter à ses lecteurs les notions nouvelles qui se font jour dans ce domaine, et qui permettent de mieux connaître l'hématologie, théorique et pratique.

Pas plus que les autres années, nous ne prétendons rendre compte de toutes les publications qui ont été consacrées à cette vaste branche de la médecine.

Fidèles au principe qui nous dirigeait en 1937, nous préférons n'aborder que certains chapitres choisis dans les sujets plus spécialement actuels. Une revue détaillée et complète aurait le défaut d'être trop longue et fastidieuse.

L'érythrémie aiguë de Di Guglielmo ou érythromyélose.

Il est une affection rare, qu'on commence à connaître en France, et qui a été décrite par l'hématologue italien Di Guglielmo, en 1917 et en 1926 sous le nom d'*érythrémie aiguë*. Mais, pour ne pas créer de confusion avec la maladie de Vaquez, qui porte le nom, en France, d'érythrémie et qui n'a aucun rapport avec la maladie de Di Guglielmo, Paul Chevallier propose de l'appeler *érythromyélose aiguë*. Les publications de Storti (1), de Baserga (2), de Di Guglielmo (3), la communication de Paul Chevallier (4), la thèse de son élève De Gimard (5) constituent les documents les plus récents et les plus importants sur la question.

La maladie est rare, puisque l'ensemble des publications atteint à peine une quarantaine de cas.

En clinique, le malade a l'aspect d'un sujet atteint de leucémie aiguë avec une anémie intense, des hémorragies importantes, du purpura, de la fièvre, une altération rapide de l'état général. La rate est hypertrophiée, parfois très volumineuse. Le foie également est gros mais les ganglions ne sont pas hypertrophiés.

C'est l'*examen du sang* qui permet le diagnostic en montrant, avec une anémie considérable, une intense érythroblastose dépassant parfois cent hématies nucléées pour cent leucocytes.

Ces hématies nucléées sont extrêmement polymorphes, les unes très jeunes, basophiles, les autres plus évoluées, polychromatophiles, avec un ou plusieurs noyaux, parfois un noyau bourgeonnant. Les proérythroblastes sont parfois les seuls remarqués, à l'exclusion des formes mûres, ce qui crée un aspect analogue à l'hiatus leucæmicus de la leucose aiguë. Si atypiques que soient les érythroblastes, ce sont toujours des normoblastes ou des dérivés du normoblaste, paraérythroblastes, mais il n'y a pas de mégaloblaste biermérien.

La même érythroblastose intense se retrouve aux ponctions de la moelle ou de la rate, accompagnée d'une discrète myéloblastose.

L'évolution se poursuit vers la mort, ici en quelques mois, là en quelques semaines. Aucun traitement, même pas l'hépatothérapie, n'en modifie le pronostic fatal.

L'étiologie et la place nosographique de la maladie de Di Guglielmo sont encore discutées.

Il n'y a aucun rapport entre l'érythroblastose aiguë et la maladie de Vaquez. Sans doute peu de rapport entre cette érythroblastose, observée surtout chez l'adulte, et les *érythroblastoses de l'enfance*, constitutionnelles et familiales, en particulier l'ictère hémolytique et la *maladie méditerranéenne de Cooley*. On ne doit pas confondre non plus l'érythromyélose avec les *érythroblastoses chroniques de l'adulte*, dont P. Émile-Weil a décrit le syndrome, et que son auteur admet être une affection *locale du couple spléno-hépatique*. Sur les érythroblastoses de l'enfance, et sur celles chroniques de l'adulte, *Paris médical* a d'ailleurs fourni deux revues en 1937 (6). Étienne May, en 1937, à la Société médicale des hôpitaux (7), a ajouté une autre observation d'*érythroblastose spléno-hépatique*, et signale les bons, sinon constants, effets de la radiothérapie sur l'évolution de cette maladie chronique. Duvoir, Pollet, Herrenschmidt et Arnoldson (8) ont fait pratiquer une splénectomie

(1) EOARDO STORTI, Mielosi eritremica splenomegalica com aplasi myeloïde (*Hæmatologica*, t. XVII, 1936).

(2) BASERGA, Myelose erithremica acuta (*Biblioteca Hæmatologica*, *Pavie*, 1938).

(3) DI GUGLIELMO, Érythrémie aiguë (*Revue belge des sciences médicales*, t. X, nº 4, 1938).

(4) L. CHEVALLIER et Z. ELY, Érythromyélose aiguë (*Le Sang*, nº 1, 1939).

(5) DE GIMARD, L'érythromyélose aiguë (*Thèse*, 1938).

(6) P. ÉMILE-WEIL et S. PERLÈS, Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques dans la splénomégalie érythroblastique chronique de l'adulte (*Paris médical*, nº 29, juillet 1937). — M. LELONG, Les hémopathies congénitales avec érythroblastes (*Paris médical*, nº 29, juillet 1937).

(7) ÉTIENNE MAY, F. LAYANI, P. ISCH-WAHL et M. KIPFER, Érythroblastose à forme spléno-hépatique (*Soc. médic. des hôp. de Paris*, 23 avril 1937, p. 586).

(8) DUVOIR, POLLET, HERRENSCHMIDT et ARNOLDSON, Un cas de crypto-érythroblastose de l'adulte. Splénec-

chez un malade atteint de la maladie de Weil et Isch-Wahl, avec un résultat assez satisfaisant. Pourtant Waitz et Warter (1), dans un article récent tendent à considérer ces cas d'érythroblastoses comme des myéloses aleucémiques.

Pour revenir à la question de la maladie de Di Guglielmo, un rapprochement plus important semble être fait, par Di Guglielmo lui-même et par Chevallier, avec la *leucose aiguë*. Non seulement on retrouve dans les deux maladies des symptômes très voisins, une évolution aiguë et grave commune, mais aussi des analogies cytologiques : hiatus leucæmicus, arrêt de maturation et atypie cellulaire. Et l'on peut considérer ainsi que leucose aiguë leucoblastique et érythromyélose aiguë sont les deux pendants de la même maladie, dans la série blanche et dans la série rouge. D'ailleurs, pour donner plus de poids à cette théorie, on a signalé l'existence d'érythro-leucomyéloses, leucanémies de Leube, qui associent leucoblastose et érythroblastose. Pas plus que celle de la leucémie aiguë, la cause de la maladie de Di Guglielmo n'est connue. En particulier, elle ne relève ni d'une *cause infectieuse* (tuberculose : Dustin) (2) ni d'une *cause parasitaires*. Le *cancer métastatique* des os est susceptible de créer des érythroblastoses aiguës importantes.

La mononucléose infectieuse.

La maladie que, suivant les auteurs, on désigne du terme de *mononucléose infectieuse, angine à monocytes, adénolymphoïdite subaiguë bénigne* (Chevallier) bénéficie depuis peu d'une réaction biologique qui lui est propre, étudiée plus spécialement en Amérique par Paul et Bunnel (3), Stuart (4), Bailey et Raffel (5), Davidsohn (6), en France par Demanche (7), Durupt (8). La réaction est basée sur l'augmentation particulièrement marquée du taux des agglutinines antimouton dans le sang des malades atteints de mononucléose infectieuse. De plus, suivant Davidsohn, ces agglutinines sont d'un type particulier dites hétérophiles, qu'il est important d'identifier si l'on veut que la réaction soit complète

Les auteurs sont en général d'accord pour admettre que la réaction des anticorps hétérophiles de Paul et Bunnel a une valeur considérable pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse. Sohier, Parnet et Bernier (9) ont confirmé sa grande signification pratique.

Et de fait, grâce au test d'agglutination, on reconnaît aujourd'hui la maladie là où autrefois il aurait été difficile et même impossible de la soupçonner. D'autant plus que, comme l'a montré Demanche (10), l'agglutination, persistant encore longtemps après la fin de la maladie, permet d'en faire le diagnostic rétrospectif.

L'« angine à monocytes » peut existé sans angine. Elle peut évoluer, on le sait, sans tuméfaction des ganglions externes. Elle se présente souvent avec des symptômes atypiques. Elle est donc très polymorphe. Inversement, il est des monocytoses infectieuses qui, secondaires, ne doivent pas être rattachées à l'affection qui nous occupe. La réaction de Paul-Bunnel est alors négative. Comme exemples, nous citerons les deux cas rapportés par P. Émile-Weil et Askenasy (11).

Parmi les *aspects atypiques de l'affection* publiés ces dernières années, Jean Bernard (12) a rapporté une *forme inguinale* simulant une adénopathie vénérienne, dont la durée a été particulièrement longue. Lamy, Jean Bernard et Mme Lamotte signalent (13) une *angine à plasmocytes*

tomie. Résultats favorables (*Soc. médic. des hôp. de Paris*, 14 mai 1937).

(1) Waitz et Warter, Contribution à l'étude des myéloses aleucémiques (*Annales de médecine*, t. XLIV, n° 4, novembre 1938).

(2) Dustin, *Le Sang*, n° 2, 1937, p. 134.

(3) Paul et Bunnel, Presence of heterophilic antibodies in mononucleosis (*Am. J. M. Sc.*, n° 183, janvier 1932).

(4) Stuart, Burgess-Lawson and Welemann, Some cytologic aspects of infections mononucleosis (*Arch. Int. Med.*, n° 54, août 1934). — Stuart, Heterophile antibodies in infections mononucleosis. (*Biol.* and *Med.*, n° 32, mars 1935). — Stuart, Griffin, Wheeler et Batey, A thermostable antigen in beef cells (*Ibid.*, n° 34, mars 1936).

(5) Bailey et Raffel, Hemolytie antibodies for steep and ox erythrocytes in infections mononucleosis (*J. Clin. Investigation*, n° 14, mars 1935).

(6) Davidsohn, Israël, Serologic diagnosis of infections mononucleosis (*Jour. Am. M. As.*, 23 janvier 1937).

(7) Demanche, Le sérodiagnostic de la mononucléose infectieuse (*Soc. fr. d'hémat.*, 5 novembre 1937 ; *Le Sang*, 1938, p. 37).

(8) Durupt, Le diagnostic sérologique des mononucléoses infectieuses (*Presse médicale*, n° 68, 25 août 1937).

(9) Sohier, Parnet et Bernier, Diagnostic sérologique de la mononucléose infectieuse par le test d'agglutination (réaction de Paul-Bunnel), sa valeur pratique (*Soc. méd. hôp.*, n° 18, 26 mai 1939).

(10) Demanche, Évolution des réactions sérologiques au cours de la mononucléose infectieuse (*Société d'hématologie*, 6 mai 1939 ; *Le Sang*, n° 6).

(11) P. Émile-Weil et Askenazy, Deux cas d'adénolymphoïdite aiguë avec lympho-monocytose (*Société d'hématologie*, 5 juillet 1938 ; *Le Sang*, p. 889).

(12) Jean Bernard, Forme inguinale de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne (mononucléose infectieuse) (*Société d'hématologie*, 5 juin 1937 ; *Le Sang*, p. 761).

(13) M. Lamy, Jean Bernard et Mme Lamotte, Angine à plasmocytes (*Société d'hématologie*, 5 novembre 1936 ; *Le Sang*, 1937, p. 83).

avec plasmazellen dans le sang circulant. Waitz (1) lui aussi souligne la tendance plasmocytaire que prennent parfois les éléments cytologiques de la mononucléose infectieuse. Gsell (2) a observé des *méningites séreuses* au cours de la fièvre ganglionnaire de Pfeiffer, apparues tardivement au cours de la deuxième semaine ou à la période de régression. Le liquide céphalo-rachidien était modifié.

De toutes ces formes atypiques, les plus intéressantes sont les *formes abdominales et digestives* : Gounelle et Follin (3) en publient une observation, contestable d'ailleurs, car la réaction des agglutinines est négative (à moins que cette réaction ne soit parfois en défaut). De Vries (4), Trémolières, Jean Lereboullet et Marc Duret (5), Sohier (6), Cathala, Auzépy et Séguin (7), Le Bourdellès (8) ont détaillé ces formes où dominent une grosse rate, un ictère, parfois un gros foie. Les adénopathies externes manquent souvent, l'angine aussi ; et la nature de la maladie n'est reconnue que sur la formule de sang et la réaction de Paul-Bunnel. Ce diagnostic est encore confirmé par la ponction du sternum, qui montre l'intégrité de la moelle osseuse. Ce moyen permet de faire sûrement la différenciation entre l'adénoïdite subaiguë, d'allure infectieuse, épidémique, mais *bénigne*, et cette autre maladie, la *leucose aiguë*, elle aussi à allure infectieuse, mais toujours *mortelle*.

Les accidents sanguins du benzolisme professionnel.

Il est classique de dire que le benzol est un poison du sang. On en connaît l'action leucolytique, qu'on utilise dans la thérapeutique des leucémies. On connaît enfin les syndromes sanguins graves dus au novarsénobenzol.

(1) WAITZ, Intérêt diagnostique de la tendance plasmocytaire dans la mononucléose infectieuse (*Le Sang*, n° 2, 1939).

(2) GSELL, Méningite séreuse au cours de la fièvre ganglionnaire (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, t. LXIII, n° 47, 19 novembre 1937).

(3) GOUNELLE et FOLLIN, Mononucléose infectieuse avec rechute et syndrome digestif (*Société française d'hématologie*, 5 mai 1939 ; *Le Sang*, 1939, p. 677).

(4) DE VRIES, La forme ictérique de la fièvre ganglionnaire (*Acta Medica Scandinavica*, t. XCV, n° 6, juin 1938).

(5) TRÉMOLIÈRES, JEAN LEREBOULLET et MARC DURET, Mononucléose infectieuse à forme hépato-splénique sans adénopathies (*Soc. méd. des hôp.*, n° 14, 28 avril 1939).

(6) SOHIER, *Ibid.*

(7) CATHALA, AUZÉPY et SÉGUIN, Sur un cas de mononucléose infectieuse ictérique et hépatomégalique (*Soc. médic. des hôp.*, n° 18, 26 mai 1939).

(8) LE BOURDELLÈS, Sur un cas de mononucléose infectieuse à forme splénique (*Soc. médic. des hôp.*, n° 16, 12 mai 1939).

Mais le benzolisme est peut-être beaucoup plus fréquent, si on l'envisage sous l'aspect particulier d'une *maladie professionnelle*, chez les sujets amenés à manier le benzène, en particulier les employés d'industries du caoutchouc.

Les médecins, spécialement les médecins légistes, se sont émus de cette grave question.

L'étude des accidents du benzolisme professionnel doit être considérée au double point de vue hématologique et médico-social.

M. P. Émile-Weil, Mme Perlès et M. Askenasy (9) ont les premiers jeté l'alarme. Par une étude systématique, ils montrent l'extrême fréquence du *benzolisme latent*, mis en évidence par l'examen hématologique, et en particulier par l'étude du myélogramme, des temps de saignement et de coagulation. Toutes les constatations sont dans le sens de la diminution de l'activité médullaire, et non dans celui d'une leucémie ou polyglobulie.

Arnoldson (10) étudie, de son côté, la susceptibilité des ouvriers au benzène pénétrant par voie cutanée. MM. P. Émile-Weil (11) et Duvoir (12) ont émis des vœux pour que les ouvriers maniant le benzol soient officiellement et médicalement surveillés, et pour que le benzol soit remplacé, dans la mesure du possible, par des essences contenant au maximum 1 p. 100 de produits aromatiques.

Dans deux articles d'ensemble, M. Lamy et ses collaborateurs (13) d'une part, Mignolet (14) d'autre part, ont étudié dans le détail les accidents du benzol, pour arriver aux mêmes conclusions que les auteurs précités.

Accidents sanguins graves consécutifs à l'emploi des sulfamides.

On sait que les sulfamides donnent souvent de la cyanose par formation de méthémoglobine et sulfhémoglobine. L'incident, pour fréquent qu'il soit, est en général bénin.

Il n'en va pas de même pour des accidents plus rares, mais graves, en tous points semblables

(9) P. ÉMILE-WEIL, Mme PERLÈS et M. ASKENASY, Études du benzolisme latent (*Le Sang*, n° 2, 1938, p. 131).

(10) ARNOLDSON, Action du sang d'une dose minime et unique de benzène (*Société d'hématologie*, 5 novembre 1937 ; *Le Sang*, 1938, p. 233).

(11) P. ÉMILE-WEIL, A propos de l'intoxication benzolique (*Soc. franç. d'hématologie*, séance du 5 avril 1938 ; *Le Sang*, 1938, p. 518).

(12) DUVOIR, La prévention des hémopathies benzoliques (*Ibid.*, p. 520).

(13) M. LAMY, P. KISSEL et L. PIERQUIN, Étude clinique et hématologique de dix cas d'intoxication professionnelle par le benzol (*Le Sang*, n° 5, 1939).

(14) MIGNOLET, Les hémopathies du benzol (*Le Sang*, n° 3, 1939).

à ceux que l'on redoute déjà avec le benzol, l'arséno-benzol, l'amidopyridine, les sels d'or, le dinitrophénol. Comme pour le pyramidon et le dinitrophénol, c'est surtout à l'étranger, en Angleterre et en Amérique, qu'on relève des cas d'intoxication grave et même mortelle par les sulfamides.

Les observations de Harvey et Janeway (1), de Young (2), de Borst (3), de Jennings (4), de Johnston (5), de Kracke (6), Lockwood (7) établissent que les accidents sont soit *une anémie aiguë*, soit *une agranulocytose*. La pâleur, la fièvre annonceraient précocement l'atteinte sanguine. L'évolution est variable. Parfois l'hypogranulocytose se répare, si l'on cesse le traitement à temps. Parfois, au contraire, la maladie se poursuit foudroyante.

Si l'on ne peut contester que l'agranulocytose relève directement de l'action sulfamidée, on doit toutefois remarquer qu'elle ne se voit pas seulement pour les fortes doses, doses massives ou prolongées du traitement anti-infectieux. Comme dans toutes les intoxications, le terrain joue son rôle, et, dans quelques observations, ce terrain était déjà fragile, terrain rhumatisant par exemple. D'ailleurs, expérimentalement, l'administration de sulfamides ne modifie que peu la formule leucocytaire, ne l'augmentant pas, ne la diminuant pas non plus.

En France, l'*anémie* et l'*agranulocytose des sulfamides* sont plus rarement signalées.

L'*anémie* est notée dans l'observation de H. Bénard et ses collaborateurs (8) ; elle est massive, hémoglobinique et globulaire.

Une agranulocytose mortelle fait l'objet de la communication de Tzanck (9), malgré des doses modérées du produit.

Il est vrai que, dans l'un et l'autre cas, le sulfamide faisait partie d'une composition sulfamido-pyridine. Et on peut se demander si, dans de tels cas, on ne doive pas plutôt rendre responsable le dérivé pyridinique. D'ailleurs, dans les accidents des sulfamides simples, c'est au noyau benzénique qu'on rattache les accidents d'anémie ou de leucolyse.

(1) HARVEY et JANEWAY, The developpement of acute hemolytic anemia, during the administration of sulfamide (*Jour. Am. M. Ass.*, 3 juillet 1937, n° 1).

(2) YOUNG, *British Medical Journal*, 17 juillet 1937.

(3) BORST, Agranulocytosis after treatment with prontosil flavum (*The Lancet*, 26 juin 1937).

(4) JENNINGS, (*The Lancet*, 16 octobre 1937).

(5) JOHNSTON, (*The Lancet*, 5 novembre 1938.

(6) KRACKE, Relation of Drug therapy to neutropenic states (*The Journ. of Am. M. Ass.*, 1er octobre 1938).

(7) LOCKWOOD, COBURN et STOKINGER, (*The Journ. of Am. M. Ass.*, 25 novembre 1938).

(8) HENRI BÉNARD, F.-P. MERKLEN et H. PEQUIGNOT, (*Société médicale des hôpitaux*, 3 mars 1939, n° 8.)

(9) TZANCK, ARNOUX et PAILLAS, (*Société médicale des hôpitaux*, 31 mars 1939, n° 12).

La transfusion sanguine. Accidents. Nouvelles méthodes.

La transfusion sanguine est un procédé thérapeutique qui rend indiscutablement de très grands services.

Peut-être cependant a-t-elle été étendue d'une manière un peu abusive, et sans justification, souvent, d'ailleurs, parce que méthode de bon renom et réclamée par le patient ou son entourage. Or le médecin ne doit pas avoir la main forcée, il doit connaître les indications précises de cette transfusion, et surtout prévoir la survenue d'accidents, et même d'accidents graves.

De ces accidents, il faut signaler des cas récents. Dès 1936, nous trouvions de sérieux avertissements dans les articles de Balgairies (10), de Hesse (11), de Schurer (12), l'accord unanime étant fait pour les attribuer à une erreur de groupement, ou à une incompatibilité d'un sang pathologique.

Simonin (13) cependant, Mme Ostwald et Simonin, à propos d'un choc post-transfusionnel, montrent que la question des groupes sanguins ne suffit pas à expliquer toutes les réactions sanguines de la transfusion, et qu'il n'existe pas de preuve infaillible qu'une transfusion sont sans risque. Revenant sur cette question, Balgairies (14) et ses collaborateurs, à la Société médicale des hôpitaux, soutiennent que ces accidents d'ordre anaphylactique dépendent de la sensibilité spéciale du receveur au sérum du donneur. Et Flandin insiste à ce propos sur l'utilité de rechercher l'anaphylaxie passive. Il faut aussi se méfier de certains donneurs, et particulièrement de ceux qui ont reçu antérieurement des injections de sérum animal. Bonnal (15) observe des accidents analogues par deux fois avec le même donneur. Et cela pose la question encore débattue des *donneurs universels dangereux* (16).

(10) BALGAIRIES, Deux cas de pseudo-changements de groupe sanguin (*Soc. méd. Nord*, 24 janvier 1936).

(11) HESSE, Sur les causes et le traitement du choc hémolytique au cours des transfusions (*Brüns Beit. z. Klin. Chir.*, t. CXLIII, n° 3, avril 1936).

(12) SCHURER, Erreurs et accidents au cours des transfusions sanguines (*Wien. Klin. Woch*, t. XLVIII, n° 52, 27 décembre 1935).

(13) SIMONIN, Réactions sanguines paradoxales observées à l'occasion des transfusions (*Paris médical*, t. XXV, n° 52, 28 décembre 1935). — Mme OSTWALD et SIMONIN, Choc post-transfusionnel léger. Son interprétation (*Soc. de médecine de Strasbourg*, 18 décembre 1938).

(14) BALGAIRIES, DRIESSENS et CHRISTIAENS, Recherches biologiques dans deux cas d'intolérance transfusionnelle (*Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 17 mars 1939).

(15) BONNAL, A propos de la transfusion. Accidents avec le même donneur universel (*Soc. de chirurgie de Marseille*, 27 juin 1938).

(16) MOUREAU, BALGAIRIES, CHRISTIAENS, Existe-t-il

Tzanck et Moline (1) nous avaient déjà fait connaître les *accidents rénaux* au cours des transfusions. Hessl (2) rapporte un cas de *néphropathie* de la transfusion à forme anurique, grave et non mortel. Goldsing et Graef (3) relatent sept accidents dont trois mortels dans leur statistique de transfusions. L'atteinte rénale, très analogue cliniquement et anatomiquement à la néphrite du mercure, se manifeste souvent par la présence d'hématies dans les urines, ou de produits d'hémolyse.

Pygott (4), à la suite de deux cas de transfusion mortelle, trouve des lésions de néphrite interstitielle. L'anurie est encore constatée par Baker (5). Elle serait due à l'obstruction des tubes contournés par l'hémoglobine. C'est à la même conclusion qu'arrivent de Gowin, Osterhogen et Andersch (6), à propos de deux autres cas d'anurie mortelle. De plus, ils ont repris le problème expérimentalement. Ils ont constaté que, lorsque l'urine est alcaline, l'injection d'une grande quantité d'hémoglobine de chien à des chiens se montre inoffensive. Quand l'urine est acide, les transfusions produisent de l'insuffisance rénale avec des aspects très analogues à ce que l'on observe chez l'homme. Ces expériences confirment les expériences de Baker chez les lapins.

Plummer (7), chez des cardiopathes urémiques, rapporte six cas de mort par *œdème aigu du poumon*.

Des *accidents nerveux*, agitation psycho-motrice, hémiplégie retardée, ont été signalés par Lhermitte (8) et ses collaborateurs.

Enfin les *réactions* de la transfusion sont signalées par de Gorvin (9). Et il n'est pas sans intérêt de souligner combien les transfusions sanguines sont mal tolérées dans l'*ictère hémolytique congénital*, ce qu'ont dit déjà les auteurs français Cathala, Flandin, et ce que confirment deux nouvelles observations étrangères de Sharpe et Davis (10) : douleurs abdominales violentes, augmentation de volume de la rate, accentuation de la déglobulisation observées au cours d'une transfusion pour maladie de Minkowski-Chauffard.

***

C'est parce que la transfusion simple n'est pas exempte de dangers, et parce qu'elle présente certains inconvénients pratiques, que de nombreux auteurs français et étrangers ont enrichi la méthode en recherchant de *nouveaux procédés*.

Parmi ces procédés, il faut mentionner tout d'abord la *transfusion par sang de cadavres* que Judine (11) a préconisée le premier et qu'avec lui vantent Schramow (12) et Popielski (13). Le sang des sujets morts brusquement, après avoir été recueilli, subit successivement les phénomènes de coagulation et de reliquéfaction, par suite de la fibrinolyse secondaire. Ainsi peut-on garder sans addition de citrate, ou autre substance coagulante, le sang de cadavres. Il garde la même efficacité, les mêmes indications que le sang frais, en donnant peut-être moins de réactions (Schramow). Le seul danger à craindre est celui des coagulations, qu'on évite par le mélange avec l'oxygène. Cette méthode n'expose pas le receveur à l'infection. Elle a le très grand avantage d'une obtention facile et d'une conservation prolongée en vue d'utilisations d'urgence. Cependant, en France, cette méthode, de par la loi même qui interdit de toucher aux cadavres avant vingt-quatre heures, n'est pas entrée dans la pratique.

Elle est remplacée par la *méthode du sang vivant citraté et conservé*. De nombreux travaux et publications ont traité de la question :

A l'étranger Belenkiy (14), Filatow (15), Mingazzini (16), Bagdassarow (17), en France surtout

des donneurs universels dangereux ? (*Presse médicale*, n° 49, 18 juin 1938).

(1) Tzanck et Moline, Néphrites de la transfusion de sang (*Paris médical*, 19 octobre 1935, n° 42).

(2) Hessl, Un cas de néphropathie grave post-transfusionnelle (*Cosopis Le Karu Ceskych*, 1939, p. 888).

(3) Goldsing et Graef, Néphrose avec urémie après transfusion de sang incompatible : relation de sept cas dont trois mortels (*Archives of Internal Medicine*, t. LVIII, novembre 1936).

(4) Pygott, Deux cas de mort consécutive à la transfusion (*British Medical Journal*, n° 3974, 6 mars 1937).

(5) Baker, Anurie consécutive à la transfusion sanguine (*The Lancet*, n° 5937, 12 juin 1937).

(6) De Gowin, Osterhogen et Andersch, L'insuffisance rénale par transfusion sanguine (*Archives of Internal Medicine*, t. LIX, n° 3, mars 1937).

(7) Plummer, La transfusion sanguine. Rapport sur six cas de mort (*British Medical Journal*, 12 décembre 1936, n° 3962).

(8) Lhermitte, Mouzon et Siesic, Accidents nerveux consécutifs à la transfusion sanguine (*Soc. de neurologie*, 3 février 1938).

(9) De Gorvin, Réaction hémolytique produite par le sang d'un donneur universel (*The Journal of the American Medical Association*, vol. CVIII, n° 4, 23 janvier 1937).

(10) Sharpe et Davis, Violentes réactions après transfusion dans l'ictère hémolytique ; deux observations (*The Journal of the American Medical Association*, vol. CX, n° 25, 18 juin 1938).

(11) Judine, La transfusion de sang de cadavres (*La Presse médicale*, n° 4, 11 janvier 1936 ; *Journ. of Medic. Associat.*, 20 août 1938).

(12) Schramow, Transfusion of stored cadaver blood (*The Lancet*, n° 2, 7 août 1937).

(13) Popielski, Deux cas de transfusion de sang de cadavre (*Novir. Lekarskie*, t. II, fasc. 10, 15 mai 1937).

(14) Belenkiy, Transfusion de sang conservé (*Sovetskaya khirurgii Moskow*, n° 3, 1936).

(15) Filatow, Avantages et désavantages des transfusions par sang conservé (*Vestrik Kirurgii Leningrad*, n° 136, 1937).

(16) Mingazzini, Transfusion par sang conservé (*Gazette degli Ospedali ei delle Clinicle*, Milan, n° 59, 9 octobre 1938).

(17) Bagdassarow, Le problème de la transfusion de sang conservé (*Le Sang*, n° 5, 1937, p. 466).

Jeanneney et son élève Julien Neroz (1), Jeanneney (2), Couturet (3), Grimberg (4). Ce sang, prélevé sans traumatisme sur des donneurs professionnels ou bénévoles du groupe IV, doit être conservé de telle façon qu'il n'y ait aucune chance de coagulation, même minime : il ne doit pas être traumatisé, il doit être maintenu à la glacière à une température de 1° à 4°. Il doit être contenu dans des récipients de verre, parfaitement neutre, d'une propreté absolue, et à l'abri total de l'air. Les anticoagulants employés sont : ou le citrate de soude simple, ou le sérum physiologique citraté, ou le sérum glucosé, ou le sérum I. H. T. (Institut d'hématologie et de transfusion de Moscou) qui associe, au citrate de soude tribasique, du chlorure de sodium, du chlorure de potassium, du sulfate de magnésium anhydre ; ou l'héparine (5), qui allonge le temps de coagulation du sang. On peut aussi se servir de sang défibriné, plus délicat à obtenir.

Au cours de la conservation, le sang subit des changements morphologiques et chimiques qui cependant altèrent peu ses qualités thérapeutiques.

L'hémolyse commence au bout de dix à vingt-quatre jours. Les globules rouges commencent par se mettre en pile pour prendre ensuite un aspect crénelé, stellaire, et enfin disparaître. Les leucocytes diminuent rapidement, les granulocytes surtout, qui ne sont plus qu'au nombre de 2 p. 100 au bout d'une semaine (Tzanck et Dreyfus), les lymphocytes plus lentement. Les plaquettes du sang subissent la même régression.

Aussi bien les délais de conservation généralement admis, pour que le sang garde les propriétés réclamées par la thérapeutique, sont de *dix jours*, au maximum ; encore ne faut-il pas faire subir au sang de longs transports.

Les résultats obtenus en thérapeutique avec le sang conservé sont, pour les propagandistes de la méthode, aussi bons qu'avec le sang frais ; meilleurs dans certains cas (agranulocytose, leucémie aiguë, anémie aplastique, hémorragies chirurgicales ou puerpérales) ; ils exposent à moins de réactions.

La *technique* est la même que pour une transfusion ordinaire, après avoir pris la précaution de chauffer le sang à injecter. Il y a intérêt à injecter *très lentement*.

***

Aussi le procédé d'injection de choix est-il l'*injection lente, goutte à goutte, ou encore la perfusion sanguine*.

Elle est utilisée d'abord en Amérique par Hyman, puis par Marriott et Kerwick (6), par Katherman (7), par Silverman (8), en France par Tzanck et Dreyfus (9).

Grâce à un appareil inspiré du principe de l'appareil à injections lentes de H. de Jouvelet, on peut faire passer en plusieurs heures des quantités considérables de sang, dépassant un litre, sans risquer les mêmes réactions d'intolérance qu'avec la transfusion ordinaire. Ainsi la perfusion lente trouve son indication la plus précieuse chez les sujets saignés à blanc, chez qui l'urgence de la réparation s'impose.

Les transfusions de sang conservé, la méthode des perfusions lentes ont pour l'avenir des conséquences de la plus haute portée : *leur application aux armées*.

Déjà, lors de la récente guerre d'Espagne, elles ont rendu d'inestimables services (10). En France, elle font partie de l'organisation militaire actuelle (11).

***

Comme autres méthodes de transfusion sanguine, nous devons encore signaler :

La *transfusion de sang placentaire* qu'ont établie Bruskin et Farberova (12), Goodall (13), Keller et

(1) JULIEN NEROZ, Transfusion de sang conservé chez l'homme (*Thèse Bordeaux*, 1936).

(2) JEANNENEY, La transfusion de sang conservé en clinique.

(3) COUTURET, Transfusion de sang citraté et conservé à la glacière (*Presse médicale*, n° 43, 27 mai 1936).

(4) GRIMBERG, La transfusion de sang conservé (*Presse médicale*, n° 32, 22 avril 1939).

(5) GRIMBERG et Mlle KRAUSS, *La Presse médicale*, 1er février 1939. — KNOLE et SCHURCH, Transfusion de sang avec héparine (*The Lancet*, 18 juin 1938).

(6) MARRIOTT et KERWICK, *Proc. Roy. Soc. Med.*, n° 29, p. 337-38, février 1936 ; Transfusion sanguine goutte à goutte (*The Lancet*, 1935, t. I).

(7) KATHERMAN (*Industrial Med.*, Chicago, n° 5, p. 171-173, avril 1936.)

(8) SILVERMAN (*New Orleans Med. aud Sur. Jour.*, n° 89, avril 1937.)

(9) ARNAULT TZANCK et ANDRÉ DREYFUS, La perfusion sanguine (*Société d'hématologie*, 5 mars 1938) ; La transfusion lente par instillation goutte à goutte (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 5 avril 1938).

(10) JEANNENEY, L'organisation de la transfusion de sang au cours de la guerre d'Espagne (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, t. LIX, n° 34, 21 août 1938).

(11) MAISONNET et JEANNENEY, La transfusion de sang conservé aux armées (*Académie de chirurgie*, séance du 28 juin 1938). — GOSSET, LÉVY-SOLAL et TZANCK, La transfusion sanguine en temps de guerre (*Académie de chirurgie*, 7 février 1939). — TZANCK et ANDRÉ, Transfusion de sang conservé. Organisation (*Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 12 mai 1939).

(12) BRUSKIN et FARBEROVA, Utilisation du sang placentaire et ombilical pour les transfusions massives en chirurgie (*Sovet. Brach. Zhur.*, n° 40, 30 octobre 1936 ; *The Journal of the Am. Medic. Assoc.*, n° 14, 2 avril 1938).

(13) GOODALL, ANDERSON, ALTIMAS et MAC PHOIL

Limpach (1). Le sang placentaire, recueilli à la dose de 100 à 150 centimètres cubes, soit par expression du placenta, soit par la section ombilicale, est très riche en hémoglobine, en éléments cellulaires, en ferments, en hormones, en corps chimiques ; il ne coagule pas, se conserve environ dix jours, ne se contamine pas et ne donne aucun des accidents de la transfusion. La source en est intarissable, et c'est pourquoi il constitue peut-être une méthode de choix pour l'avenir, en tout cas jusqu'ici méconnue et inexploitée, dans les transfusions de sang conservé.

La *transfusion de sang leucémique* a été préconisée par Delgmann dans l'agranulocytose. Elle n'a pas donné les résultats espérés (2). Dans ce traitement de la même maladie, Lainer (3) a obtenu quatre guérisons par le *sang de fébricitants.*

(Montréal), *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, Chicago, n° 66, 1er février 1938.

(1) KELLER et LIMPACH, Transfusion de sang placentaire employé au cours des opérations graves à la Maternité de Strasbourg (*Gynécologie et Obstétrique*, n° 37, mars 1938).

(2) DELGMANN, Zur therapie der Agranulocytose (*Deutsche Medizinisch. Wochenschrift*, 5 novembre 1937). — RAVINA, Agranulocytose. Traitement par la transfusion de sang leucémique (*Presse médicale*, 8 décembre 1937).

(3) LAINER, Le traitement de l'agranulocytose par les transfusions de sang de fébricitants (*Klinische Wochenschrift*, t. XVI, n° 41, 9 octobre 1937).

DONNÉES ACTUELLES SUR LA LEUCOSE AIGUË

PAR

A. LEMAIRE et **J. MALLARMÉ**
Professeur agrégé, Médecin des hôpitaux. Chef de clinique.

Il fut un temps — pas bien lointain — où, pour poser le diagnostic de leucémie aiguë, on se rapportait à un schéma assez uniforme, suivant la description, classique en France, de Gilbert et P. Émile-Weil et la thèse de Boudet.

Ces conceptions, à ce sujet, se sont considérablement modifiées depuis quelque dix ans. Grâce aux progrès de nos connaissances en hématologie, grâce à l'exploration par ponctions des organes hémoformateurs, on reconnaît la leucose aiguë plus aisément, et dans nombre de cas où autrefois elle serait restée ignorée.

Et, son cadre s'élargissant chaque jour, la leucémie aiguë nous apparaît beaucoup plus fréquente qu'on ne croyait : maladie de tous les âges, mais surtout des jeunes, des enfants et même du nourrisson ; maladie à recrudescence périodique, ce qu'avaient déjà noté Aubertin et Grellety Boisvel, dans le quartier de l'hôpital Saint-Louis, ce qui, sans exagération, fait dire que la leucémie aiguë a une allure épidémique. A l'été et à l'automne 1938, la maladie s'est particulièrement manifestée, et il nous a été donné d'en voir ainsi plusieurs cas, fort intéressants, dont nous allons rapporter l'histoire. Ces cas, joints à ceux nombreux déjà publiés, vont nous permettre d'étudier le polymorphisme qu'accuse la leucémie aiguë sur tous les plans :

Clinique ;
Hématologique ;
Évolutif.

I. Les variations cliniques du tableau de la leucose aiguë. — La leucémie aiguë ne revêt, de loin, pas toujours l'aspect auquel nous ont habitués les descriptions classiques et que nous retraçons en quelques mots.

Un début brusque de maladie aiguë ; une allure nettement infectieuse, dominée par la fièvre élevée et irrégulière, l'atteinte sévère de l'état général, l'angoisse, les signes digestifs, ensemble qui, de près ou de loin, compose à

l'affection un aspect typhique. A la bouche, fréquemment une stomatite pseudo-scorbutique ou ulcéro-nécrotique. La pâleur intense, accentuée par des hémorragies profuses des muqueuses, des viscères, de la peau ; une discrète hypertrophie des ganglions et de la rate complètent ce tableau dont la gravité s'inscrit à la seule inspection du malade, et dont l'évolution se poursuit, mortelle, en quelques semaines.

Que cet aspect soit réel, soit même fréquent, nous ne voulons y contredire. Récemment même, nous avons observé deux cas semblables qui n'ont pas dépassé un délai d'hospitalisation de dix jours, l'un d'eux mortel en trois jours.

Mais il nous paraît que ce tableau, riche de symptômes, imposant sa gravité par lui seul, n'est pas absolument nécessaire. Et, d'autre part, il n'est bien des fois que l'épisode ultime d'une maladie évoluant depuis longtemps, ici presque latente, là manifestée par des signes trompeurs.

Ces *formes atypiques*, on en multiplie les publications aujourd'hui, chacune nouvelle, curieuse, dénonçant même souvent l'erreur de diagnostic à laquelle elle a exposé. Elles sont fréquentes chez l'adulte, plus encore chez l'enfant.

Le professeur Lereboullet et Baize (1) insistent sur la *forme hépato-splénomégalique*, la rate pouvant être énorme et s'accompagner même d'un gros foie.

Nous-mêmes, en décembre 1938, avons examiné un homme de quarante ans dont la rate était hypertrophiée, et présentant de volumineuses masses cervicales gauches. Avec de la fièvre, le tableau ressemblait beaucoup plus à une maladie de Hodgkin qu'à une leucose que la formule de sang démontra.

Autre part, la leucose aiguë se traduit surtout par des *hémorragies*, du *purpura*.

Il nous a été donné de voir chez notre maître, le professeur Loeper, une femme jeune qui, en raison d'abondantes hémorragies utérines, était sur le point d'être opérée de fausse couche. L'examen de sang fait au hasard révéla la leucémie aiguë.

Pareil fait s'apparente à des observations anciennes de Bézy, de Jeanselme et Weill, à celles plus récentes publiées par Milhit et Rohmer ; une observation de Milhit et Lamy (2) a l'allure d'un purpura fulminans ; celles de Milhit, Mlle Papaïoannou et Fouquet (3), de Rohmer et Schneegans (4) concernent des enfants splénectomisés parce que grosse rate et purpura firent croire à une hémogénie constitutionnelle.

Les *formes osseuses et douloureuses* de la leucémie ont été l'objet de plusieurs publications récentes à la Société médicale des hôpitaux. Dumitresco et Petréa (1934) ; Debré, Lamy, Soulié et Gabriel (1936) ; Boulin, Isch-Wall, Uhry et Charousset (1937) ; Kourilsky, Beauvy et Anglade (1937) ; Paisseau, Ferroir et Gontier (1938). Dans celles de Debray, Michaux et Mlle Sainton (1931) et de Milhit, Fouquet et Delort (1939), les douleurs sont articulaires et les articulations sont tuméfiées.

Le cas de Paisseau ajoute, aux douleurs, des *tumeurs osseuses*, et fait ainsi la transition avec le classique chlorome ou cancer vert d'Aran. Et d'ailleurs, plusieurs fois, la leucose aiguë se complique de tumeurs non plus ganglionnaires ou osseuses, mais thymiques et sous-maxillaires (5), ou des glandes lacrymales (Labbé, Boulin et Soulié).

Une plus large place doit être réservée aux *formes anémiques* pures déjà relatées autrefois sous la rubrique d'anémie aplastique terminée en leucémie aiguë.

Milhit et Lamy (6), qui ont de nouveau attiré l'attention sur de tels faits, ont bien montré que ce n'était pas, en réalité, une anémie compliquée sur le tard de leucémie aiguë, mais bien des leucoses camouflées par l'anémie progressive.

L'un de nous a publié, à la Société d'hématologie un cas semblable dont voici l'histoire résumée :

Il s'agit d'un homme de soixante-deux ans, depuis quelques mois fatigué, essoufflé, et traité pour une anémie intense ; le chiffre des globules rouges est

(1) P. LEREBOULLET et BAIZE, La leucémie aiguë chez l'enfant (*Le Sang*, 1936).

(2) MILHIT et LAMY, Leucose hémorragique aiguë (*Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 1935).

(3) MILHIT, PAPAIOANNOU et FOUQUET, Hémogénie pernicieuse chez un enfant splénectomisé. Mort par leucémie lymphoïde aiguë (*Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 1933).

(4) ROHMER et SCHNEEGANS, Leucémie chez un enfant splénectomisé pour hémogénie (*Soc. franç. d'hématologie*, 1933).

(5) CHEVALLIER, BLECHMANN, P.-P. LÉVY et Mme MONTLAUR, Leucose tumorale aiguë particulière (*Soc. franç. d'hématologie* 1936).

(6) MILHIT et LAMY, Les anémies préleucémiques (*Soc. méd. des hôpit. Paris*, 1935).

inférieur à 1 million. On pense à une maladie de Biermer. L'hépatothérapie reste sans effet, et malgré l'absence de fièvre, l'absence d'hémorragies, de signes buccaux, l'examen de sang et, mieux encore, de moelle démontrent la leucose aiguë.

En moins de quinze jours, le malade sera mort.[1]

Il est encore d'autres formes anormales décrites à la leucémie aiguë : *phlébitique* (N. Fiessinger) ; *cutanée* (thèse d'Êtevé, 1938) ; *neurologique* ; *appendiculaire*, que nous ne détaillons pas pour ne pas allonger outre mesure cette partie descriptive.

Celle-ci garde le très grand intérêt de montrer les erreurs de diagnostic auxquelles on s'expose. En même temps, pour ne pas nous écarter du sujet qui nous occupe, nous soulignons que ces aspects trompeurs ne sont pas toujours aussi alarmants et immédiatement graves qu'il est classique de le dire. L'état infectieux sévère, la stomatite gangreneuse, les hémorragies profuses et multipliées ne sont pas des éléments nécessaires au tableau clinique. La fièvre surtout est un signe souvent absent ou à peine ébauché. Et bien des malades sont non pas prostrés et alités, mais continuent, malgré leur fatigue, à mener une vie active, se levant, circulant, et cela à quelques jours de leur mort.

Si une comparaison est permise, nous retrouvons là la même différence avec la forme classique de la leucémie aiguë que celle existant entre l'endocardite aiguë classique et l'endocardite à évolution lente, toutes deux pourtant mortelles.

II. **Les données hématologiques modernes.** — Les perturbations sanguines qui s'observent dans la leucémie aiguë sont, elles aussi, beaucoup mieux connues à l'heure actuelle. On le doit à des colorations mieux étudiées ; on le doit surtout aux ponctions d'organes sur le vivant :

La *ponction de la rate* a été préconisée par P. Émile-Weil, Isch-Wahl et Perlès. Elle a, à notre avis, le grave défaut d'être parfois dangereuse, et nous la refusons dans le cas de leucémie aiguë, au premier rang desquelles celles qui saignent. D'ailleurs, dans la leucose, la rate est difficilement accessible à la ponction parce que trop rarement grosse.

La *ponction du sternum* rend le même service, sans présenter le même danger. Elle doit donc être préférée.

(1) MALLARMÉ, Leucose aiguë aleucémique de l'adulte (*Le Sang*, 1938).

On connaît la formule classique de la leucémie aiguë : la *leucocytose* à 40 000, 60 000, moins intense que n'est celle d'une leucémie chronique, encore que, dans un cas personnel récent, nous l'ayons vue dépasser 400 000 leucocytes à la période terminale ; l'*anémie* aux environs de 1 million de globules rouges ; la *leucoblastose* enfin, c'est-à-dire le passage en grande abondance de cellules souches dans le sang, jusqu'à 80 p. 100 de leucocytes et plus.

Les faits ne se résument cependant pas entièment à ce schéma si simple. Bien des acquisitions sont venues à la fois compliquer et simplifier les données hermatologique de la leucose.

Nous les énoncerons au nombre de *trois* :

A. Tout d'abord, il apparaît, dans la leucémie aiguë, un *trouble de maturation cellulaire et une atypie très polymorphe du leucoblaste.*

Cette première notion a été soulignée par Nægeli, un des premiers, qui nous a fait connaître l'*hiatus leucémique*. Cet auteur a bien montré que les formes jeunes qui représentent les cellules de la leucémie aiguë ne poursuivent pas leur maturation jusqu'aux formes adultes, métamyélocytaires et polynucléaires. Non pas que manquent totalement les granulocytes sur la lame de sang : mais ils sont rares, atypiques et indépendants de la masse leucoblastique, séparés d'elle par une véritable cassure. Cette « cassure » est si caractéristique de la leucose aiguë qu'elle en est un des signes distinctifs les plus importants. Par exemple, elle permet de séparer la leucémie aiguë de la poussée leucoblastique terminale d'une leucémie chronique, qu'a décrite P. E.-Weil.

On n'en doit néanmoins pas déduire que la maturation d'une cellule souche soit totalement arrêtée dans la leucose aiguë : l'aspect indifférencié, suivant la pensée de Dominici, est certes possible, mais pas la règle, et surtout pas obligatoire sur l'ensemble des leucoblastes considérés uniformément. Plus souvent, ces maturations sont troublées, imparfaites, anarchiques, aboutissant à des figures monstrueuses, polymorphes, et si diverses qu'elles sont souvent la source d'erreurs de diagnostic hématologique.

C'est en raison d'un tel polymorphisme que bien des auteurs ont tenté et tentent encore une *classification des leucémies aiguës*. Celle-ci est plus doctrinale que fondée sur des démonstrations réelles.

Nægeli, néo-dualiste, décrivait *deux* variétés : *myéloblastique*, *lymphoblastique*.

Reschad et Schilling, en 1913, ont ajouté la *réticulose leucémique*, ou *leucose monoblastique*.

L'école de Ferrata, dans un but de synthèse, distingue la leucémie vraiment *indifférenciée*, ou *hermocytoblastique*, et celles différenciées : *lymphoblastique*, *myéloblastique* ou *monoblastique*.

A vrai dire, nous ne voulons pas nier que certaines leucoses donnent de ces aspects purs et homogènes qui permettent d'y mettre une étiquette précise. Encore existe-t-il de réelles difficultés à distinguer lymphoblaste, myéloblaste et monoblaste, si tant est que ces trois variétés de cellules souches existent. Et le contexte n'est d'aucun secours pour cela, puisque justement il présente l'hiatus leucæmicus.

Mais nous croyons qu'on a abusé sans preuve de ces classifications, en particulier du diagnostic de leucémie à monoblastes (Merklen, Marchal). Les soi-disant monoblastes ne sont que des myéloblastes atypiques, paramyéloblastes (Nægeli) d'aspect plus ou moins monocytoïde.

A notre avis, la leucémie myéloblaste résume l'immense majorité des faits, sinon l'exclusivité. Et la pratique de la ponction du sternum nous prouve tous les jours que le tissu myéloïde est intéressé.

La ponction permet aussi de trancher définitivement, quand les cellules souches sanguines, parce que atypiques, sont prises pour les cellules mononucléées du sang normal. Une erreur est surtout fréquente que nous avons vu faire plus d'une fois, celle de confondre leucémie aiguë et angine à monocytes, qui ont des points cliniques communs, mais dont le pronostic est radicalement opposé.

B. En deuxième lieu, on connaît aujourd'hui des *leucoses leucopéniques*, *leucomyéloses aleucémiques*, *crypto-leucoses*.

Avant guerre, on les signalait en parlant d'anémie aplastique terminée en leucémie aiguë.

Après guerre, on les décrivit sous le nom d'agranulocytose terminée de la même façon. En réalité, aujourd'hui, on sait que la *leucose aiguë est une maladie*, que l'*anémie* et l'*agranulocytose* ne sont que des *symptômes* et les symptômes habituels de la leucose, quelle que soit sa forme.

Les observations de Schenk et Popper ; Roch et Nazer ; Nægeli; Clerc, Deschamps et Stieffel ; Merklen, Gounelle et Israël ; Laubry, Marchal et Davy ; Milhit et Lamy ; Boulin, Isch-Wahl, Uhry et Charousset ; de Mallarmé sont, entre autres, des cas typiques de leucoses ou myéloses aleucémiques.

Dans une observation personnelle relatée plus haut, on notait au premier examen 600 globules blancs avec 28 p. 100 de polynucléaires. L'aspect est donc bien celui d'une agranulocytose, ou mieux, car l'anémie et les hémorragies importantes s'ajoutent encore, de myélose aplastique ou d'aleucie hémorragique de Franck.

Dans le sang périphérique, on ne note que quelques cellules souches, parfois pas du tout.

Au contraire, le *myélogramme* apporte toujours la solution : nappe de leucoblastes, les uns typiques, les autres très atypiques, très différents de ce qu'ils sont dans une moelle normale. Atypiques, les leucoblastes le sont par leurs grandeurs, leurs colorations l'étendue et les inclusions protoplasmiques. Les variations d'une cellule à l'autre sont grandes sur une même préparation. Il ne reste souvent, pour reconnaître l'élément jeune, que ces caractètres : grandeur relative du noyau, nucléoles nombreux. Mais c'est l'aspect d'ensemble, bouleversé, anarchique, qui reste le plus caractéristique, et qui ne peut tromper.

Dans un cas très récent personnel, le myélogramme par l'aspect plasmocytaire des cellules souches (cellules de Türk), était voisin du plasmocytome.

C. Un dernier point est à considérer encore : *la leucémie n'est pas une maladie des seuls globules blancs*, comme on le croit souvent. Elle touche non seulement *tout le système hémoformateur*, mais aussi le système endothélial, l'un et l'autre issus du système réticulé mésenchymateux. De là, trois sortes d'altérations sanguines : altération blanche réalisant le syndrome leucoblastique, altération capillaro-plaquettaire réalisant le syndrome hémorragique, altération rouge donnant l'anémie.

Or, dans quelques cas, l'altération rouge l'emporte de beaucoup sur celle de la lignée granuleuse. Non seulement on retrouve une anémie intense, mais le passage d'*érythroblastes* dans le sang périphérique : c'est cette

affection que Di Guglielmo a appelée *érythrémie aiguë*, redécrivant ce que Leube avait autrefois observé et publié sous le nom de leucanémie. Pour éviter la confusion avec la maladie de Vaquez, on lui préfère le terme d'érythromyélose (Chevallier) ou de maladie de Di Guglielmo.

De cette érythromyélose, nous avons été amenés à observer deux cas récemment dont le tableau rappelait celui d'une leucémie aiguë avec grosse rate, fièvre, hémorragies. Dans les deux cas, le sang périphérique contenait en abondance des hématies nucléées du type normoblastique, la moelle aussi. A côté, on notait quelques cellules souches myéloblastiques peu nombreuses.

Dans la leucose aiguë, c'est l'inverse qui, ordinairement, se produit : les myéloblastes sont très nombreux, les hématies nucléées ne dépassent pas 2 ou 3 p. 100. Mais, pour marquer la transition entre ces deux états, qui sont les deux pendants, il en existe un troisième, l'*érythro-leucémie aiguë* (Pappenheim), ou l'*érythro-leuco-myélose*. Nous avons suivi ainsi un cas récent inédit, très démonstratif par bien des points de vue.

Un garçon de vingt-sept ans est hospitalisé, en décembre 1937, pour une stomatite, du purpura, une grosse rate. On pense à une leucose, mais ni l'examen de sang ni le myélogramme ne confirment ce diagnostic à ce moment. D'ailleurs, une amélioration clinique se fait sentir bientôt ; le sujet sort de l'hôpital. Au mois d'août, il est réhospitalisé avec de nouveau une grosse rate, une anémie, de la fièvre. Après des transfusions lentes de sang citraté, une nouvelle amélioration est notée en septembre ; la température, en revenant à 37, décrit une véritable onde. Mais, au mois d'octobre, une nouvelle poussée se produit : de nouveau de la fièvre, une stomatite, des hémorragies, du purpura, une grosse rate. Dans le sang, on note une forte anémie, un nombre de leucocytes à 20 000. Sur la lame de sang, des leucoblastes apparaissent, et aussi des hématies nucléées. Et, tandis que l'évolution se poursuit, confirmant chaque jour le diagnostic de leucose, on assiste à d'importantes variations quotidiennes des éléments du sang périphérique : certains jours, ce sont les leucoblastes qui l'emportent ; d'autres, ce sont les hématies nucléées, comme s'il existait un véritable balancement entre ces deux lignées issues de la même origine hémocytoblastique. A la fin, cependant, l'aspect est celui définitif d'une leucose aiguë, avec plus de 400 000 leucocytes, presque exclusivement des leucoblastes.

III. L'évolution de la leucémie aiguë. —

Dans ce chapitre encore, bien des correctifs sont à faire à la notion autrefois établie que la leucémie aiguë évolue en quelques semaines, d'une seule tenue, parfois même à une allure foudroyante.

Il n'est pas rare de voir la leucose aiguë se prolonger pendant des mois, au point que certains auteurs hésitent à parler de leucose aiguë en raison de sa durée anormale. En réalité, il s'agit bien de la même maladie, indiscutablement identique par la clinique et l'hématologie. Ces cas sont fort nombreux. Pour n'en citer que quelques-uns, il y a l'observation de Laubry, Marchal et Dany (1), celle récente de Milhit, Fouquet et Delort (2).

Nous avons eu l'occasion d'en observer plusieurs.

Notre observation précédente est un exemple de leucose qui a duré de décembre 1937 à novembre 1938, soit onze mois. Cette autre, que nous avons suivie avec le professeur Loeper, est plus durable encore (3).

Un jeune homme de vingt ans, sans antécédents remarquables, tombe malade en juin 1936 : asthénie, fièvre, stomatite et gingivorragies. Au début de juillet, la fièvre s'élève, une angine ulcéro-nécrotique se forme ; l'hospitalisation est décidée le 13 juillet, d'abord à Thonon-les-Bains, puis à Paris. Le malade est pâle, fatigué, fébrile à 38°,5. Sa bouche, à l'haleine fétide, montre une stomatite tuméfiée, saignante, ulcéro-nécrotique. Les ganglions carotidiens sont gros, plus que dans les autres territoires axillaires inguinaux. La rate est difficile à palper, elle est percutable. Le diagnostic de leucémie aiguë probable se confirme à l'examen hématologique : Globules rouges : 1 500 000 ; Globules blancs, 21 800 ; polynucléaires neutrophiles, 5 ; ésosinophiles, 3 ; lymphocytes, 9 ; cellules souches, 83, et à l'examen de la moelle : grosse prédominance de leucoblastes endothéliformes, avec grains azur et corps d'Auer, quelques hématies nucléées, quelques éosinophiles ; pas de neutrophiles normaux, mais granulocytes atypiques ; hiatus leucæmicus. L'évolution se poursuit jusqu'au 20 janvier 1937, soit sept mois de maladie, avec des périodes d'améliorations et de nouvelles poussées. La formule rouge pas plus que la formule blanche ne se modifient sensiblement.

Il faut remarquer que l'évolution lente ne se fait pas toujours d'une seule tenue, mais,

(1) LAUBRY, MARCHAL et DANY, Leucémie aiguë à forme leucopénique et à évolution ondulante (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1937).

(2) MILHIT, FOUQUET et DELORT, Leucose aiguë à évolution prolongée. Importance des manifestations intestinales et articulaires (*Soc. méd. des hôp.*, 1939).

(3) SUZANNE DANY, Un cas de leucémie aiguë prolongée. Essais thérapeutique (Thèse 1938).

s'émaille de périodes de mieux cliniques et hématologiques, que les rémissions sont souvent très marquées. Dans certaines observations, et nous-mêmes l'avons observé, la courbe thermique prend même un type ondulant, aussi franc que dans la fièvre de Malte ou la maladie de Hodgkin.

Malgré ces améliorations trompeuses, le pronostic fatal n'est jamais démenti. Toutes les leucoses aiguës sont *mortelles*. Il est bien difficile, du reste, de fixer les délais d'évolution sur les symptômes cliniques et hématologiques, sinon retenir que la fièvre élevée, la stomatite, les hémorragies profuses, l'anémie grave a 1 million, les formules à petites cellules (lymphoblastes ou hémocytoblastes) sont des indices de l'évolution galopante.

Par contre, on peut voir des leucoses paucisymptomatiques, des crypto-leucémies évoluer très rapidement et mourir subitement.

***

Au terme de ces quelques considérations cliniques, évolutives et hématologiques, un problème se pose, toujours important, et qu'aucune réponse précise n'est venue résoudre : **celui de la cause de la leucose aiguë.**

Cependant, dans ce chapitre et dans l'ensemble des suggestions, il y a lieu de savoir distinguer, à notre avis, ce qui a trait à l'*étiologie* même de la maladie, et au *mécanisme* du trouble sanguin, ce dernier engendrant les principaux signes de la leucémie aiguë.

C'est donc sous ce double aspect que nous aurons à discuter les origines de la leucémie aiguë.

I. Les causes de la leucémie aiguë. — Nous rappellerons les diverses opinions qui ont été émises à ce sujet, très brièvement :

1° On a cru d'abord à une *maladie infectieuse*, et cette opinion n'est pas sans fondement :

L'allure même de la maladie qui sent l'infection à plein nez (Gilbert et Weil) ;

Ce cas de contagion toujours cité d'Obratzow, leucémie contractée après un mois, au chevet d'une leucémie aiguë. Il est unique ;

Les leucémies à la suite de maladies infectieuses (rougeole, diphtérie, coqueluche) ; à la suite d'accidents bucco-pharyngés, d'angines suppurées (Trémolières et Lançon Marchal, Mlle Brun et Grupper, 1934) ; d'abcès ou de caries dentaires (Flandin et Lenègre, 1934) ; dans des septicémies (Duvoir) ; consécutivement à une piqûre anatomique (Brûlé, Hillemand, Cottet et Siguier, 1934) ;

En 1918, Sicard, Roger et Kindberg ont retrouvé le spirochète de Inada et Ido dans les urines et les viscères d'une leucémie aiguë ;

Weil et Coste, Marchal, Mlle Brun et Grupper ont noté la leucémie aiguë chez des tuberculeux.

Enfin, pour fournir plus de poids à la théorie infectieuse, l'expérimentation d'Ellermann et Bang, de Walbach a créé une leucose chez la poule, par inoculation d'un virus filtrant, non cultivable, mais transmissible à l'animal en séries.

Tout cela n'emporte cependant pas la conviction.

Ces faits sont trop divers et trop restreints à la fois pour démontrer quelque chose.

Et si l'infection, du moins l'allure infectieuse, fait partie de la leucose, elle n'est pas constante. Nous avons, avec d'autres, vu des leucoses apyrétiques. Du reste, l'infection nous paraît beaucoup plus une conséquence qu'une cause de cette affection, dont le système sanguin se défend mal. Les angines, les otites, les stomatites qui marquent souvent le début de la maladie — et très précocement — ne sont en rien différentes de celles qui se produisent chaque jour, et dont les réactions sanguines sont l'hyperleucocytose polynucléaire.

Pour dernière objection, notons que toutes les inoculations, les cultures de sang ou de suc médullaire sont ordinairement stériles.

A notre sens, la nature infectieuse de la leucémie aiguë ne sera démontrée que le jour où l'on démontrera un germe constant et un germe particulier, car, malgré tout, la leucémie aiguë est une maladie particulière.

2° Pas plus démonstrative ne paraît être la *théorie toxique*. Il est tout naturel qu'on ait tenté des rapprochements entre la leucose aiguë et les myélotoxicoses, créant l'anémie aplastique, le purpura ou l'agranulocytose.

Mais, malgré des similitudes cliniques et même hématologiques entre les aplasies de la moelle et la leucose aiguë, on ne doit pas pousser le rapprochement jusqu'à une identification.

Sans doute cite-t-on des cas de leucose à la suite de radiothérapie, d'intoxication benzolique (Debré), de novar, d'intoxication par

sels d'or (Coste; Boulin, Coste, Uhry et Antonelli, 1936). Mais ces exemples sont l'exception.

3° On a suspecté enfin la leucémie aiguë d'être de *nature cancéreuse*. A Bard, à Benda, à Sabrazès, à Sternberg, on doit d'avoir défendu cette opinion.

On connaît les leucémies aiguës associées à une tumeur médiastinale ; on connaît aussi le chlorome avec tumeurs osseuses myéloblastiques.

Des expérimentations récentes sont venues à l'appui de cette théorie : Oberling et Guérin, avec le virus de la leucose aiguë des poules modifié par la glycérine ou par séjour prolongé à la glacière, ont créé de véritables tumeurs sarcomateuses ou même épithéliomateuses.

Troisier et Mlle Sifferlen déterminent des sarcomes chez la poule à partir de sang ou d'organes broyés de leucémie aviaire spontanée.

Jean Bernard crée chez le rat des leucémies ou des érythro-leucémies par injections intramédullaires de goudron, produit que l'on sait doué de propriétés cancérigènes. Storti, de même, avec le benzopyrène.

Cependant, s'il n'est pas douteux ques'il existe une métatypie cellulaire dans la leucémie aiguë, il s'agit là d'une métaplasie de tout un système et non pas un développement local, extensif, métastatique, comme se produit un cancer. Les vraies tumeurs des organes hémoformateurs, les lymphosarcomes, les myélomes sont, en somme, assez loin de la leucémie aiguë, et rarement associées avec elle.

4° On a encore invoqué d'autres causes :

— Les traumatismes (P. E.-Weil et Bousser) ;

— Une tare constitutionnelle héréditaire ou acquise, cette notion figurée par P. E.-Weil dans le « sol hématique ».

Mais la fragilité tissulaire est une explication aujourd'hui avancée à l'étiologie mystérieuse de bien des maladies, dont on abuse souvent.

En fait, rien dans la leucose aiguë ne la démontre. Le caractère familial ne se retrouve pas ici, comme il apparaît si démonstratif dans nombre de maladies de sang.

B. Le mécanisme de la leucémie aiguë. — Quelle que soit la cause, ou les causes, de la leucémie aiguë, qu'elle soit toxique ou infectieuse ou tout autre, le trouble engendré est très particulier qui affecte le système hémoformateur. Ce mécanisme nous paraît mieux représenté, mieux objectivé que n'est l'étiologie même de la leucose.

La leucose aiguë est une maladie de *système*, mais le trouble qui la crée est à l'origine même du système hémoformateur, à la cellule mère génératrice de toutes les formations hémopoiétiques : hémocytoblastique (Ferrata) ; et peut-être, plus loin encore, secondaire à l'atteinte du tissu réticulo-endothélial qui est la source première, le levier de commande et de régulation de l'hémogenèse.

Comparons l'hématopoièse normale et l'hématopoièse troublée de la leucose aiguë. Nous y retrouvons deux modifications importantes :

a. La *métaplasie*, c'est-à-dire l'extension progressive de la fonction hématopoiétique, débordant les organes qui lui sont normalement assignés, a tout le système réticulo-endothélial qui se trouve plus ou moins dévié vers cette fonction. Ainsi la leucose aiguë est non seulement maladie de la moelle, des ganglions, mais de la rate. des différents viscères, de tous les tissus où l'on trouve du mésenchyme.

b. L'immaturation cellulaire, à savoir l'impossibilité, l'impuissance partielle ou totale à accomplir les différents stades évolutifs vers les formes adultes, normales du *sang*. De la même manière se forment des aspects leucoblastiques, monstrueux, atypiques, parce que promus à une évolution avortée, aspects que l'on décrit comme cellules de Rieder, comme paramyéloblastes (Nægeli), et dont l'infinie variété prouve assez combien ils sont difficiles à reconnaître.

Sans doute cette métatypie cellulaire peut être rattachée à une tare constitutionnelle à cette fragilité tissulaire dont nous parlions plus haut. Sans doute peut-on invoquer la théorie cancéreuse, la métatypie représentant un véritable « blastome ».

Mais il est permis aussi, comme nous le suggérons, de suspecter un autre facteur *la carence*, la dystrophie étant secondaire à un manque de nutrition cellulaire.

A ce point de vue, une comparaison s'impose avec une autre hémopathie : la maladie de Biermer.

Elle aussi est une maladie des globules, rouges et blancs, mais surtout rouges : les hématies sont dans l'incapacité de se former

normalement, et représentent une génération monstrueuse : les mégaloblastes et les mégalocytes. D'où l'anémie. Or ce trouble morphologique est commandé, on le sait, depuis les mémorables travaux de Murphy, puis de Castle, par la carence d'un produit organique, fourni par l'estomac et que le foie emmagasine. Il guérit quand on donne de l'extrait de foie en dose suffisante.

Peut être en est-il de même pour la leucose aiguë. Sans doute les traitements essayés dans ce sens ne sont montrés inopérants. Mais cela ne démontre rien. Les essais, jusqu'alors entrepris ont toujour été trop timides et ce n'est que par des tentatives multipliées — et qui ont le droit d'être audacieuses — que l'on découvrira un jour, par hasard, le traitement de la leucose aiguë, aujourd'hui constamment mortelle.

LES MÉTHODES OPTIQUES DE DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE

ÉTUDE D'UNE MÉTHODE SIMPLE SANS EMPLOI D'ÉTALON COLORÉ

PAR

A. DOGNON et H. LAVERGNE

Les méthodes de dosage de l'hémoglobine sont de trois ordres :

1° Méthode par dosage du fer ;

2° Méthode par mesure de l'oxygène fixé ;

3° Méthodes optiques.

Nous ne nous occuperons pas des deux premières ; elles nécessitent des quantités de sang assez grandes (quelques centimètres cubes) et des opérations relativement longues. De plus, une longue série d'expériences, portant sur une centaine de comparaisons, a convaincu L. Heilmeyer de l'infériorité de leur précision. En particulier, la mesure de l'oxygène fixé donne souvent des valeurs trop basses parce que l'« activité » de l'hémoglobine ne semble pas constante : elle serait spécialement diminuée chez les fumeurs (W. Weise).

Les méthodes optiques, de valeur et de principe différents, se classent en plusieurs catégories que nous passerons rapidement en revue.

Méthodes spectrophotométriques. — Le spectrophotomètre résulte de l'adjonction, à un dispositif photométrique, d'un monochromateur permettant de limiter une étroite bande de radiations. On détermine ainsi, pour cette radiation, *le coefficient d'absorption spécifique* de l'hémoglobine (ou de toute autre substance colorée), à partir d'une solution pondéralement connue (hémoglobine électrodialysée ou cristallisée). Les valeurs obtenues pour cette constante par les différents auteurs (Charnass, Kennedy, Keve, Vlès, Heilmeyer, etc.) sont très concordantes pour toutes les régions du spectre visible. Cette excellente méthode, d'application aisée et rapide, met cependant en œuvre des instruments très coûteux et peu familiers aux laboratoires médicaux. Si l'on se propose non l'étude complète d'un spectre d'absorption, mais seulement le *dosage* de substances colorées, il est possible de simplifier à l'extrême l'instrumentation tout en conservant la précision des résultats. C'est une méthode de ce genre, proposée par l'un de nous, que nous étudierons plus loin.

Méthodes photométriques à filtres colorés. — Dans un but de simplification, ces méthodes emploient un photomètre sans monochromateur. Mais, pour pouvoir comparer l'intensité du faisceau lumineux ayant traversé la solution d'hémoglobine à celle du faisceau témoin affaibli dans une proportion connue, on interpose un filtre coloré (vert). Que cet affaiblissement s'obtienne, comme dans l'appareil de Verne, Bricq, Yvon, avec un coin gris neutre, ou, comme dans le « Stufen-photometer » de Zeiss, au moyen d'un diaphragme œil-de-chat, la précision de la comparaison dépend de l'élimination totale de la notion de couleur propre de la solution, difficile avec des filtres colorés qui transmettent toujours une assez large plage spectrale de radiations. Pour cette raison aussi, il ne peut y avoir dosage absolu, mais l'appareil doit être préalablement étalonné à l'aide d'une ou plusieurs solutions déjà connues par d'autres méthodes.

Méthodes photoélectriques. — Les *comparateurs photoélectriques* sont des photomètres dans lesquels l'œil est remplacé par une cellule photoélectrique. On peut donc

toujours repérer par un chiffre, ou comparer à un étalon quelconque, une solution quelconque, quelle qu'en soit la couleur. Il suffira d'avoir étalonné, une fois pour toutes, l'appareil avec une échelle de solutions connues, pour avoir un dosage extrêmement précis. Mais ce sont des appareils de prix élevé, du même ordre de grandeur que celui des précédents.

Méthodes colorimétriques. — Ces méthodes sont d'un usage extrêmement répandu, à cause de leur grande simplicité. Elles consistent à comparer la *teinte* de la solution d'hémoglobine à mesurer à celle d'un témoin qui doit naturellement être de même couleur. C'est la difficulté de réaliser cet étalon coloré qui a entraîné la multiplicité des méthodes de cette espèce. Nous ne citerons ici que pour mémoire, à cause de son imprécision, le procédé de Tallquist, qui consiste à comparer à une échelle de teintes sur papier la couleur d'une tache de sang sur du papier filtre.

Le *procédé de Fleischl*, perfectionné par Miescher, consiste à comparer une dilution de sang au 1/100 dans l'eau, sous une épaisseur de $1^{cm},5$, avec un coin de verre rosé qu'on déplace jusqu'à égalité des teintes. Mais ce verre n'a pas exactement la même teinte que l'hémoglobine, et, bien que les auteurs recommandent l'emploi de sources de lumière rougeâtre (bougie ou lampe à pétrole), les comparaisons sont imprécises. Très récemment, Harrison a proposé une méthode de principe analogue dans laquelle le sang non dilué placé dans une cuve très plate est comparé à 9 étalons constitués par la superposition de verres jaune et rouge de « Lovibond » d'épaisseur croissante. Nous n'avons pas de renseignements sur la précision de la méthode, évidemment limitée par l'emploi d'une échelle discontinue.

Le *procédé de Gowers* utilise un comparateur très simple formé de deux tubes identiques placés côte à côte et éclairés en lumière diffuse. L'un contient une solution étalon d'hémoglobine à 1 p. 100, remplacée dans la suite par une solution de picro-carmin. L'autre reçoit 20 millimètres cubes de sang dans un peu d'eau distillée. On ajoute ensuite de l'eau distillée jusqu'à obtenir la même teinte que le témoin. Une graduation donne directement le taux d'hémoglobine.

La *méthode de Sahli* consiste à utiliser non directement l'hémoglobine, mais l'hématine acide obtenue par son mélange avec 1/10 de HCl N/10. Au début, il utilisait le colorimètre de Gowers (méthode de Gowers-Sahli). Ensuite, Beervald remplaça le tube témoin par un bâton de verre teinté reproduisant très exactement la teinte brune de l'hématiue acide. Cette méthode s'est rapidement répandue et est une des plus employées, soit sous cette forme, soit avec emploi de dispositifs colorimétriques plus précis et plus compliqués. Ce qui est intéressant, d'ailleurs, est moins le procédé de mise en œuvre de cette méthode, que de savoir si son principe même est sans inconvénient. De graves critiques lui ont été adressées par Heilmeyer et V. Mutius, et surtout par Barkan et Olesk, qui en rejettent entièrement l'emploi. En effet, la réaction Hb → hématine acide n'est pas instantanée et se poursuit pendant plusieurs heures. La teinte doit donc être examinée au bout d'un temps déterminé, qui est de une ou cinq minutes suivant les méthodes. Mais ce qui est grave, c'est que la vitesse de la réaction et la forme des courbes de l'opacité en fonction du temps sont très différentes et peuvent être très particulières dans les cas pathologiques. Newcomer cite, par exemple, deux cas où les taux d'hémoglobine réels étaient de 13,3 et 11,7 p. 100. La méthode de Sahli, après cinq minutes, donnait respectivement 13,1 et 13,8. Ce n'est qu'après huit heures que les résultats devenaient sinon corrects, du moins de sens voulu. D'autre part, la température agit de façon assez nette et accélère la réaction de façon à produire une variation apparente du taux de l'hémoglobine de 3 à 4 p. 100 entre 15 et 25° C.

Heilmeyer et V. Mutius, qui ont comparé sur 100 cas la méthode spectrophotométrique à la méthode de Sahli (utilisant une comparaison colorimétrique précise), trouvent :

Accord à 3 p. 100 dans 62 p. 100 des cas ;

Accord entre 3 et 7 p. 100 dans 33 p. 100 des cas ;

Accord entre 7 et 11 p. 100 dans 5 p. 100 des cas.

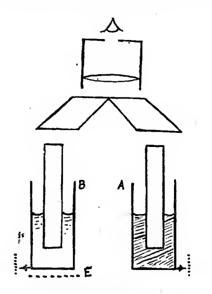
Mais ils ne disent pas si ce ne sont pas, précisément, les cas cliniquement les plus intéressants qui présentent les plus gros écarts. Il ne semble pas qu'il y ait d'autre intérêt, à

cette transformation d'hémoglobine en hématine acide, par ailleurs nuisible, que la possibilité d'avoir un verre coloré de comparaison ayant une teinte bien correcte.

Si l'hématine acide se forme lentement et n'est pas stable, par contre l'hémoglobine réduite, qui se forme instantanément par action de l'hydrosulfite de soude, semble extrêmement résistante. D'après cela, Burker préconise la transformation de l'oxyhémoglobine en hémoglobine réduite, et sa comparaison avec une solution étalon d'hémoglobine réduite, conservée en cuve scellée, et, paraît-il, de durée indéfinie. Pour cette comparaison, il a construit un colorimètre précis, genre Duboscq, mais présentant sur ce dernier appareil l'avantage de travailler avec des épaisseurs de liquides égales dans les deux cuves. Cette condition est précisément remplie dans notre utilisation du Duboscq, avec la méthode que nous allons exposer maintenant.

Méthodes de spectrophotométrie simplifiée. — L'un de nous a proposé récemment une méthode générale de dosage très simple, n'utilisant que des dispositifs d'usage courant, applicable à la plupart des solutions colorées, et permettant de se passer entièrement d'étalon coloré. Un seul étalon, d'ailleurs absolument quelconque, convient pour toute espèce de solution.

Le principe de cette méthode est de supprimer entièrement la notion de couleur propre de la solution, par l'emploi, avec un comparateur « colorimétrique » quelconque (qui ne mérite alors plus son nom), d'un éclairage *monochromatique*. Il existe actuellement plusieurs façons simples de réaliser cette condition. Celle qui nous a paru la plus avantageuse consiste dans l'emploi d'une petite lampe à vapeur de mercure de 75 watts, d'un type actuellement très répandu pour l'éclairage (1) et qui donne, d'autre part, des résultats remarquables pour les fluorescences. Un filtre approprié vert (Wratten n° 62) ou violet (Wratten n° 50) placé devant la source ou devant l'œil ne laisse passer que la raie verte ($\lambda = 546$ mμ) ou violette ($\lambda = 435$ mμ) du mercure. Il se trouve que la raie verte coïncide presque exactement avec l'un des maxima d'absorption de l'oxyhémoglobine ($\lambda = 541,6$), circonstance favorable, en plus de ce fait que la sensibilité différentielle de l'œil est précisément maxima dans cette région spectrale. Cette lumière verte monochromatique éclaire (par sa plage diffusante) un colorimètre du type Duboscq (fig. 1). Dans la cuve A est placée la solution d'hémoglobine formée en diluant 20 millimètres cubes de sang prélevé par piqûre, dans 2 centimètres cubes d'eau, distillée ou non, puis centrifugée. Dans la cuve B, on met de l'eau, et immédiatement sous la cuve, en E, un écran absorbant dont nous reparlerons plus loin.



Colorimètre de Duboscq monté en photomètre monochromatique (fig. 1).

La couleur propre de l'hémoglobine n'existant plus (à condition qu'il n'arrive pas de lumière parasite sur l'appareil), il n'y a qu'à réaliser une égalité d'éclairement, en lumière verte, entre les deux plages, en faisant varier l'épaisseur de la solution par le jeu de la cuve A. Si e est l'épaisseur ainsi trouvée en centimètres, et D la densité optique (2) de l'écran absorbant utilisé, on a, en tenant compte de la dilution au 1/100 :

Concentration d'hémoglobine en grammes

$$\text{p. } 100 = \frac{100\ \text{D}}{800} \cdot \frac{1}{e}.$$

(1) Par exemple, lampe MA 300 de la Compagnie des Lampes.

(2) On appelle densité optique le logarithme décimal du rapport de l'intensité incidente à l'intensité transmise par l'écran. Ainsi une densité de 0,3 correspond à une transmission de 50 p. 100, une densité 1 à une transmission de 10 p. 100.

La méthode est donc *absolue*, et ne nécessite aucun étalonnage préalable avec une solution connue. Rien n'est plus facile que d'établir une table de correspondance, entre les épaisseurs et les concentrations, ou une graduation directe de l'appareil en taux d'hémoglobine. La valeur de la constante, égale à 800, a été établie par confrontation des chiffres donnés par les différents auteurs pour la constante d'absorption spécifique de l'hémoglobine pour cette radiation. Une publication récente de Heilmeyer (*loc. cit.*) conduirait à la valeur 782, à peine différente de 2 p. 100.

L'écran absorbant étalon peut être un verre ou un écran quelconque, gris ou coloré, à condition que sa densité ait été mesurée pour la radiation même avec laquelle il est utilisé. Il est particulièrement avantageux d'utiliser une *grille*, morceau de toile métallique ordinaire, dont la densité peut être établie par ses données géométriques (surface relative des pleins et des creux) ou par comparaison photométrique. Cette densité peut également être établie *a posteriori*, d'après la relation ci-dessus, par la mesure préalable d'une solution d'hémoglobine connue. Elle sera choisie, pour la solution de sang à 1 p. 100, de l'ordre de 0,6 à 0,8.

Il est bien évident que la méthode est applicable, avec le même étalon, à tout dosage colorimétrique. Des corps jaunes, comme la bilirubine, pourront être dosés en sélectionnant les raies violettes du mercure au moyen de l'écran violet plus haut indiqué. Pour les mesures colorimétriques de *p*H, on peut aussi, dans beaucoup de cas, se passer ainsi des étalons colorés si difficiles à établir, en même temps qu'éliminer (en le plaçant dans la cuve B) l'influence de la couleur propre du liquide à mesurer.

Il existe d'autres dispositifs utilisant à peu près le même principe, d'une manière plus compliquée. Un appareil récemment décrit par W. Weise sous le nom de « spektrokolorimeter » est un colorimètre du type Duboscq, prolongé par un monochromateur à prisme, exactement semblable à celui de Baudouin et Bénard, où, à l'aide d'un volet mobile, on peut délimiter une région spectrale étroite. Sur l'un des faisceaux lumineux est placée la cuve de solution, sur l'autre un étalon « gris » constitué par un disque en rotation rapide évidé suivant un secteur connu.

Le dispositif que nous proposons est, pensons-nous, le plus simple qu'on puisse imaginer, puisqu'il se borne à l'adjonction d'un dispositif d'éclairage maintenant usuel à un appareil des plus courants. Il est également très précis, l'erreur relative propre à l'appareil ne dépassant certainement pas 2 p. 100. Une erreur plus grande peut provenir des micropipettes servant aux dilutions, généralement étalonnées à $\pm$ 3 p. 100 près, et des phénomènes d'adsorption, par lesquels les molécules d'hémoglobine se fixent sur les parois des récipients, et qui diminuent ainsi la concentration. Pour cette raison, il est utile d'agiter la solution juste avant son examen. En outre, il nous faut examiner quelques points de détail importants :

Milieu de dilution ; stabilité. — Si quelques auteurs emploient l'eau distillée pour former la solution d'hémoglobine, la plupart emploient la soude à 0,1 p. 100, ou l'ammoniaque (solution du commerce à 10 p. 100) à 0,4 p. 100, ou encore CO^3Na^2 à 0,1 p. 100, sans que ce choix semble justifié. Non seulement nous n'avons vu aucun inconvénient à l'emploi de l'eau (distillée ou ordinaire), mais nous ne comprenons même pas comment on peut employer une solution de soude, dans laquelle la transformation de l'hémoglobine (en cathémoglobine) commence aussitôt. Elle est moins rapide dans l'ammoniaque. Par contre, dans l'eau distillée, la stabilité est satisfaisante pendant plusieurs heures (Voy. le tableau ci-dessous).

Centrifugation. — Dans un sang normal, la non-centrifugation n'introduit qu'une erreur en trop d'environ 3 p. 100. Mais les leucocytoses même légères introduisent une erreur plus forte, comme on peut le voir par les chiffres ci-dessous.

Taux d'hémoglobine. — On admettait autrefois, comme taux normal d'hémoglobine, 13gr,8 par 100 centimètres cubes de sang, et l'évaluation usuelle en pour 100 de la valeur normale était basée sur ce chiffre (échelle de Haldane). Les recherches récentes de nombreux auteurs ont élevé sensiblement cette valeur, qui semble s'établir autour de 16gr,6. Dans ces conditions, il suffit de multiplier

Comparaison de la méthode proposée avec la méthode de Sahli-Beerwald.

NUMÉROS	DIAGNOSTIC	HÉMATIES et leucocytes.	MÉTHODE PROPOSÉE		SAHLI-BEERWALD
			non centrifugé.	centrifugé.	
1	Leucémie myéloïde.	2 220 000		56 p. 100.	34 p. 100.
		135 000			
2	Anémie fébrile.	3 100 000		45 —	39 —
		10 500			
3		12 600		73 —	66 —
4	Normal.	5 000 000		118 —	96 —
		7 200		53 —	54 —
5	Lymphosarcome.	3 100 000			
		3 200		104 —	84 —
6		4 700 000			
		12 000		49 —	48 —
7				41 —	36 —
8		3 750 000			
		8 900	56 p. 100.	54 —	64 —
9		3 500 000			
10	Hémogénie.	7 800	31 —	30 —	34 —
		2 160 000	31 —	30 —	
		8 300	(après 4 h.)		
11			90 p. 100.	89 —	92 —
			90 —	91 —	
			(après 5 h.)		
12	Néo-œsophage.	14 000	75 p. 100.	66 —	68 —
			83 —	72 —	
			(après 5 h.)		
13	Lymphosarcome.			60 —	56 —
14	Syndrome Knut-Faber.			36 —	30 —
15	Ulcère gastrique.	3 350 000		41 —	43 —
16	Hémoptysie.	4 270 000		76 —	66 —
17	Maladie de Biermer.	1 050 000		24 —	22 —
17 *bis*	Maladie de Biermer dix jours après.	1 300 000		39 —	35 —

par 6 la valeur en grammes pour 100, telle qu'elle est donnée par la formule ci-dessus, pour passer à la notation usuelle en pour 100 de la normale. Cependant, les chiffres ci-dessus ont été calculés sur la base de 16 grammes.

Il ressort de l'examen de ces chiffres que des différences souvent sérieuses existent entre les deux méthodes, puisque dans 7 cas sur 17 elles sont comprises entre 10 et 20 p. 100 en valeur relative, et que dans un cas même elle atteint 40 p. 100. Lorsqu'il y a de grosses différences, celles-ci sont toujours *en moins* avec la méthode de Sahli-Beerwald. Entre une méthode utilisant une mesure directe avec un comparateur précis, et une autre qui est indirecte puisqu'elle emploie une transformation préalable, et qui utilise un comparateur simplifié à l'extrême, il semble logique de penser que la première a quelque chance d'exprimer des résultats corrects. Quant à l'explication des écarts, elle ne peut être contenue qu'en partie dans l'imprécision du comparateur de Sahli-Beerwald, certainement inférieure à 10 p. 100. Il est possible que la transformation hémoglobine hématine acide soit, dans certains cas, profondément modifiée, et il est frappant de constater que l'erreur de beaucoup la plus grande se trouve dans le sang le plus anormal.

D'une façon générale, il semble intéressant d'étudier systématiquement, dans les cas normaux ou pathologiques, les transformations de l'hémoglobine sous l'influence d'une concentration donnée d'acide ou de base. Un certain nombre d'essais nous ont convaincus qu'il existe des différences importantes à ce point de vue. La méthode que nous proposons permet de suivre sans aucune difficulté la marche de ces réactions.

Bibliographie récente.

BARKAN et OLESK, *Biochem. Zeit.*, 289, 251 et 937.
BÉNARD (H.) et TISSIER (M.), Article *in Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique*, t. XXVI, p. 63-68.

DOGNON (A.), Méthode optique simple de dosage de l'hémoglobine sans étalon coloré (*C. R. Soc. biol.*, p. 469, 1938).
FERRATA (A.) et INTOZZI, *Le Emopatie*, t. I, vol. 2, p. 680-694. (Milan, 1933).
HARRISON (G.-A.), Estimation of hæmoglobin in undiluted blood using of Lovibond Comparator (*Lancet*, t. II, p. 621, 1938).
HEILMEYER (L.), *Medizinische spektrophotométrie* (G. Fischer, Iéna, 1933).
HEILMEYER (L.) et VON MUTIUS, *Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz.*, p. 164-175, 1938.
NEWCOMER, *Journ. of Biol. Chem.*, t. XXXVII, p. 465, 1919.
WEISE (W.), Vergleichenden untersuchungen zur methodik des Hæmoglobin bestimmung im Blute (*Biochem. Zeit.*, 293, 64, 1937).

HÉMORRAGIES DES HÉPATIQUES

TAUX DE PROTHROMBINE ET VITAMINE K

PAR

J. CAROLI, H. et B. LAVERGNE, B. BOSE
Travail de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, Prof. P. Carnot (*).

Nous n'envisagerons pas dans cet article la question dans son ensemble des processus hémorragiques survenant au cours de toutes les affections du foie ; nous étudierons surtout les hémorragies des ictères, et principalement des ictères mécaniques, hémorragies le plus souvent provoquées par l'intervention chirurgicale. On sait que les saignements post-opératoires ont souvent des conséquences catastrophiques. [Dans une statistique très large et récente (19) Illingworth, se basant sur 4 000 opérations, trouve 442 décès, dont 13,8 p. 100 secondaires à des hémorragies.] On a toujours regretté de ne pas posséder une méthode hématologique fidèle pour les prévoir et une thérapeutique prophylactique efficace pour les prévenir. Or, il semble que cette lacune de diagnostic et de traitement soit en voie d'être comblée, grâce à des travaux danois et américains du plus haut intérêt. Le trouble latent de la coagulation, qui fait peser une si lourde menace sur le sort post-opératoire des ictères chirurgicaux, semble pouvoir être apprécié grâce *au dosage de la prothrombine* qu'on peut pratiquer en suivant la technique de Quick qui, étant simple et précise, reste dans le domaine de la clinique. Quant au traitement prophylactique des accidents hémorragiques que l'on peut ainsi prévoir, il réside dans l'emploi par injection ou par ingestion de vitamine K (« Koagulation vitamine »). isolée par Dam et ses collaborateurs d'une part, par Almquist et ses élèves d'autre part. La base de ces travaux est l'étude de la *maladie hémorragique expérimentale du poulet*. Si étonnant qu'il apparaisse de voir les troubles de la crase sanguine des cholémiques entrer dans le vaste domaine des avitaminoses ou des carences, nous verrons qu'on peut affirmer d'une part l'action thérapeutique de ce nouveau principe antihémorragique, et d'autre part suivre la filière qui permet de passer d'un élevage de poulets carencés à l'ictérique qui saigne.

Nous commencerons par rapporter deux observations personnelles qui démontrent l'intérêt qu'il y a chez les ictériques à apprécier le taux de la prothrombine et à utiliser, pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies, les préparations concentrées de la vitamine K.

CAS N° I. — Nous avons observé récemment, avec les Drs Trémolières et Pinel et avec le professeur Fiessinger, un jeune malade de vingt-six ans, atteint d'un ictère catarrhal prolongé et peut-être de pancréatite associée, qui, au troisième mois de sa maladie a été atteint d'un syndrome hémorragique avec déficience grave de la prothrombine, syndrome qui fut amélioré par les transfusions et qui fut guéri par l'injection et l'ingestion de vitamine K.

Le début de la maladie semble avoir été marqué par une phase préictérique extraordinairement longue, et qui rappelle les observations publiées par Bergstrand d'atrophie subaiguë du foie dans lesquelles le syndrome prodromique s'est prolongé pendant plusieurs mois. Notre sujet en effet, jusque-là vigoureux, présentait dès le mois de septembre 1938 des petites poussées fébriles, irrégulières, de la fatigabilité qu'on attribuait tantôt à un catarrhe nasal, tantôt à des épisodes gastro-intestinaux avec sensibilité de la fosse iliaque droite et qui en avaient imposé à un moment pour une appendicite subaiguë. Ces malaises étaient d'ailleurs suffisants pour entraver son activité professionnelle. C'est sur ce fond morbide qu'apparut

(*) Cet article est le dernier que nous publierons avant la retraite de notre maître; qu'il trouve ici le témoignage de notre filiale affection.

J. C. et H. L.

une brusque aggravation le 25 février, température 38°,5, courbatures, nausées, vomissements, et l'ictère apparaît le 2 mars avec décoloration des matières et coloration des urines. L'aspect de la maladie était tout à fait celui d'un ictère catarrhal banal. Le sujet, assez indiscipliné, ne consentit pas au début de sa maladie à un repos complet comme on le voit souvent à l'origine des hépatites ictérigènes qui durent et qui s'aggravent. La température n'a jamais été tout à fait normale, mais dans les deux premiers mois elle ne dépassait pas 37°,5 le soir, tandis qu'elle atteignait 38° au cours du troisième et du quatrième mois. Le prurit a été d'emblée très intense et très mal supporté. Les matières ont été décolorées sauf au cours d'une amélioration fugace autour du 10 avril qui fut suivie de rechute. Le foie a été d'emblée sensible, difficile à délimiter, mais nous l'avons, à la fin de l'évolution, trouvé très augmenté de volume, son bord inférieur descendant jusqu'en dessous de la ligne ombilicale. La rate n'a jamais pu être ni palpée ni percutée.

Deux accidents particuliers ont marqué l'évolution de cette maladie. Le premier a été une *diarrhée* avec coliques très pénibles, précoce dans son apparition, fatiguant le malade, s'aggravant au fur et à mesure que la maladie se prolongeait; les selles étaient pâteuses, acrées, vernissées. Les plus mauvais jours, il y avait cinq ou six émissions. Mais l'accident le plus grave était indiscutablement un syndrome hémorragique, surtout cutané. Il apparut le 10 mai; il s'est manifesté par d'assez larges ecchymoses disséminées sur tout le corps, il y avait eu plus un saignement très facile des gencives. Nous avouons que la découverte de ce purpura au troisième mois d'un ictère qui progressivement s'aggravait nous a paru singulièrement alarmante et nous a fait craindre la survenue inopinée d'une abondante hémorragie intestinale, par exemple, qui aurait pu être mortelle. Il faut dire cependant que, malgré l'amaigrissement du sujet, son affaiblissement, sa nervosité, le reste du contexte clinique n'inspirait pas par lui-même de grandes inquiétudes. Il y avait bien une insomnie à peu près totale, mais, dans la journée, pas la moindre torpeur ni la moindre difficulté d'idéation. C'est dans ces conditions que nous avons pratiqué un certain nombre de recherches de laboratoire, pour préciser à la fois la nature de l'ictère, l'intensité des signe de l'insuffisance hépatique et les troubles de la crase sanguine :

Examen des selles : conclusions du Dr Goiffon : selles d'évacuation accélérée, sans hypersécrétion, digestion insuffisante de graisses neutres, grandes abondances des acides gras, insuffisance biliaire et pancréatique probable.

Un tubage duodénal avait été fait deux mois auparavant par le Dr Gorse. Il aurait à cette période ramené un liquide bilieux. Nous n'avons pas osé le pratiquer à nouveau, vu les signes hémorragiques présentés par le sujet.

Recherches successives de la *stercobiline* dans les selles : en opposition avec le résultat ancien du tubage duodénal à la date du 22 mai, du 31 mai, et jusqu'au 5 juin, nous avons noté *une absence complète de stercobiline* dans les selles.

Dans le sang, la *birirubinémie*, dosée par la méthode photométrique de Doguon, nous a donnés 280 mmgr. La *cholalémie* par la méthode de Chabrol = 128 mmgr. la cholestérolémie = 0^{gr},90.

Urines : Gmelin + + + ; urobiline + + ; sels biliaires 128 gouttes, albumine 0^{gr},16.

Épreuves successives de *galactosurie provoquée* :

30 mars 1939 :

1re miction	165 cc.	30^{gr},50	4^{gr},75
2e —	180 cc.	3^{gr},10	0^{gr},55
3e —	180 cc.	moins de 1 gr. par l.	

24 avril 1939 (Dr Valentin) :

1re miction	105 cc.	42^{gr},50	4^{gr},50
2e —	58 cc.	10 gr.	0^{gr},58
3e —	190 cc.	1^{gr},48	0^{gr},28
4e —	475 cc.	moins de 1 gr. par l.	

31 mai 1939 (Dr Lavergne) :

1re miction	170 cc.	22^{gr},01
2e —	51 cc.	14^{gr},91
3e —	82 cc.	0^{gr},49

Polypeptidémie : 34 milligrammes.

Réaction de Millon très faiblement positive.

Épreuve de Wohlgemuth, indice = 16.

Examen hématologique : Globules rouges 4 800 000 ; hémoglobine, 90 p. 100 ; valeur globulaire, 0,93 ; hématies normales. Globules blancs 10 600 ; polynucléaires neutrophiles, 72,5 p. 100 ; éosinophiles, 3 p. 100 ; lymphocytes, 7 p. 100 ; moyens mononucléaires, 17,5, *hématoblastes*, 350 000.

Étude de la crase sanguine : signe du lacet = 0. Temps de saignement = 5 minutes ; temps de coagulation (méthode directe, tube porté au rouge) = *54 minutes.* Rétraction du caillot normale. Temps de Howel : *260 secondes.* Temps de Quick : *130 secondes. Taux de prothrombine :* 10 p. 100.

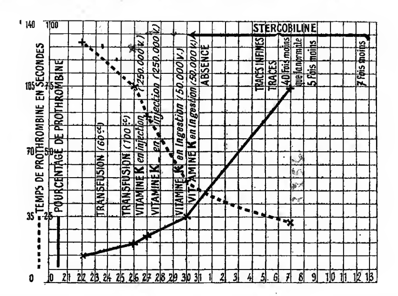
Évolution du syndrome hémorragique. — A la suite d'une consultation avec le Dr Trémolières et le professeur Fiessinger, il fut décidé de faire une série de transfusions. La première a été pratiquée le 23 mai et fut de 60 centimètres cubes. La deuxième le 25, de 100 centimètres cubes.

Effet de ces deux transfusions : le 26, le temps de coagulation est réduit à 30 minutes, le temps de Howel à 176 secondes, le temps de Quick à 105 secondes et le taux de prothrombine remonte à 15 p. 100. *Mais on note l'apparition de nouvelles taches ecchymotiques.* On pratique alors une injection intramusculaire le jour même d'une **ampoule de 5 centimètres cubes d'une solution huileuse extrêmement concentrée de vitamine K** (*). Or, l'injection étant faite le 26, le 27 le temps de coagulation est de 32 minutes, le temps de Howel de 145 secondes, le temps de Quick de 90 secondes et le taux de prothrombine de 18 p. 100. Une seconde injection est faite le 28 ; le 29, nous donnons par la bouche un cachet contenant la même substance sous forme de poudre associée à du taurocholate de soude. Le 30, le temps de coagulation est de 24 minutes, le temps de Howel de 105 secondes, le temps de Quick de 55 secondes et le taux de prothrombine de 25 p. 100. Le 7 juin, le temps de coagulation est de 27 minutes, le temps de Howel 95 secondes, le temps de Quick de

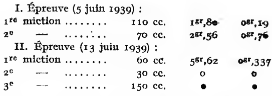
(*) Nous remercions vivement la maison Hoffmann-La Roche de Bâle qui a bien voulu nous expédier d'urgence cette vitamine K.

32 secondes et *le taux de prothrombine de 75 p. 100. A partir de la première injection de vitamine K, nous n'avons plus noté, malgré une observation très soigneuse, la plus légère apparition d'une tache ecchymotique;* ment caractéristiques. Équilibre érythro-leucocytaire normal. Azotémie $0^{gr},30$, glycémie $0^{gr},85$, cholestérolémie $5^{gr},40$.

Galactosurie provoquée :



Ictère hémorragique. Déficience de la prothrombine; amélioration par la vitamine K (fig. 1).



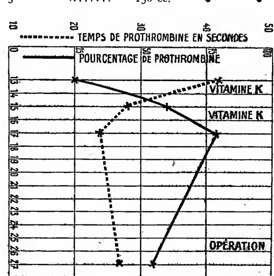
I. Épreuve (5 juin 1939) :			
1re miction	110 cc.	$1^{gr},80$	$0^{gr},19$
2e —	70 cc.	$2^{gr},56$	$0^{gr},76$
II. Épreuve (13 juin 1939) :			
1re miction	60 cc.	$5^{gr},62$	$0^{gr},337$
2e —	30 cc.	0	0
3e —	150 cc.	0	0

celles qui existaient déjà se sont progressivement effacées.

Évolution de l'ictère. — Soulignons que le syndrome hémorragique a guéri sous l'influence du traitement, alors que nous n'avons observé aucune amélioration des signes de rétention biliaire, à telle enseigne que, une fois l'alerte hémorragique passée et étant donnés certains signes troublants : longue durée de l'évolution, énorme hépatomégalie, signes d'insuffisance pancréatique, nous avons songé à profiter de la disparition des anomalies cliniques et biologiques de la crase sanguine pour faire pratiquer une cholécystostomie de dérivation. Mais, à partir du 9 juin environ, les selles se recolorent et la stercobiline apparaît. Le malade devait, à partir de ce moment, s'acheminer vers la guérison, spontanée.

Cas n° II. — Nous serons plus brefs sur la seconde observation. Elle se calque, en effet, sur les cas nombreux qui ont été observés en Amérique, et elle a trait à un ictère par rétention dû à un cancer de la tête du pancréas.

L'histoire clinique de la malade était extrêmement caractéristique. Entrée à l'Hôtel-Dieu, dans le service de notre maître, le professeur Carnot, le 20 mai 1939, elle présentait un ictère intense avec démangeaisons violentes ayant commencé insidieusement deux mois auparavant. Palper caractéristique d'un cancer de la tête du pancréas, car non seulement il y avait un gros foie de cholostase, mais encore on sentait parfaitement une vésicule distendue et rénitente sous son bord inférieur. Les examens complémentaires étaient également



Ictère mécanique par cancer de la tête du pancréas (fig. 2).

Danger imminent d'hémorragie décelé par le dosage de la prothrombine, amélioration par la vitamine K; la malade a supporté l'opération sans hémorragie.

Tubage duodénal : absence de bile et diminution très nette de l'amylase, de la lipase et de la trypsine.

Bilirubinémie : réaction immédiate ; dosage direct: 71 unités Van den Bergh. Sels biliaires : 200 milligrammes (Chabrol).

Étude de la crase sanguine : alors que le temps de saignement et de coagulation et le nombre de plaquettes étaient absolument normaux, alors que le taux de la calcémie était à 102 milligrammes et que le fibrinogène atteignait 7 grammes par litre (dosage de M. Girard), nous avons trouvé un temps de prothrombine de 80 secondes, équivalent à un taux de prothrombine de 25 p. 100. Ces résultats pouvaient faire craindre une hémorragie post-opératoire, puisqu'ils avoisinaient la zone que nous considérons comme critique et dangereuse. On peut voir sur la courbe ci-jointe (fig. 2) que deux injections intramusculaires de la vitamine K ont suffi à ramener le temps de Quick et le taux de prothrombine dans des zones voisines de la normale, et l'opération a pu se passer de la sorte sans complications hémorragiques. Elle a permis de vérifier l'existence d'un cancer de la tête du pancréas et de pratiquer une cholécystostomie de dérivation.

Ces deux observations, sur l'intérêt desquelles nous reviendrons tout à l'heure, vont nous permettre de souligner l'importance qu'il y a à évaluer au cours des ictères, pour étudier la coagulation du sang, le taux de la prothrombine. Elles nous paraissent d'autre part démonstratives de l'efficacité de la vitamine K dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies cholémiques.

Les facteurs de la coagulation et les hémorragies d'origine hépatique. — Il semble que le mérite revienne à Quick (26, 31) et à ses collaborateurs d'avoir démontré le rôle essentiel de la déficience en prothrombine dans les troubles de la coagulation qu'on observe chez les hépatiques. Cet auteur s'est inspiré, dans ses recherches, d'un schéma très simple qui résume les données essentielles des travaux de Bordet, de Morawitz, de Nolf, etc. :

Prothrombine + thromboplastine + calcium = thrombine.

Fibrinogène + thrombine = fibrine.

« Ainsi seraient essentiels pour la coagulation du sang quatre éléments seulement : prothrombine, thromboplastine, calcium et fibrinogène. Par l'intermédiaire des trois premiers éléments se forme la thrombine, et cette substance a le pouvoir de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Si ce mécanisme simple de la coagulation est exact, n'importe quel trouble devrait être dû à un changement qualitatif ou quantitatif d'un de ses constituants essentiels. »

Il est bien évident que, chez les hépatiques, le *calcium* est le principe qui peut le plus facilement être mis hors de cause. On le trouve, en effet, presque toujours dans les limites de la normale. Il convient, en plus, de rappeler que chez l'homme on n'observe pas de variations importantes de la coagulation ni dans les états qui s'accompagnent d'une importante hypocalcémie, ni au cours des affections parathyroïdiennes qui élèvent considérablement le taux du calcium sanguin.

Pour le fibrinogène, il n'en va pas comme pour le calcium. C'est le mérite des travaux de Lian, Facquet, Frumusan (22, 23) d'avoir repris l'étude du fibrinogène au cours des affections hépatiques d'une façon tout à fait approfondie. Il ressort des travaux de ces auteurs que, dans l'ictère aigu apyrétique, c'est-à-dire dans l'ictère catarrhal commun, la fibrinopénie est de règle. Elle constitue même un stigmate biologique d'une haute valeur diagnostique, mais ces auteurs ont bien insisté sur ce fait que, dans la plupart des cas, l'abaissement du taux de fibrinogène n'est pas suffisant pour modifier la coagulation du sang ni pour entraîner l'apparition d'hémorragies spontanées. De toute façon, l'insuffisance en fibrinogène serait à rejeter pour expliquer les hémorragies post-opératoires déclenchées au cours des ictères mécaniques, puisque Lian et ses élèves ont bien montré avec quelle constance on observait en pareils cas une augmentation relativement considérable du fibrinogène sanguin.

Puisque ni le fibrinogène ni le calcium ne peuvent être considérés comme des facteurs importants dans les hémorragies survenant au cours des ictères, surtout des ictères mécaniques, il faut reporter l'attention sur l'étude de la prothrombine et de la thromboplastine. Quick a pu montrer qu'en pareil cas c'était la prothrombine qui était en défaut.

Principe de dosage de la prothrombine. — Si l'on adopte la méthode proposée par Quick, on part du plasma décalcifié, oxalaté, auquel on ajoute *une quantité optimum de chlorure de calcium* d'une part, et un *excès de thromboplastine* d'autre part : **dans ces conditions, le temps de coagulation,** que nous appellerons *temps de prothrombine* ou *temps*

de Quick, **est fonction du taux de la prothrombine**. (En opérant dans ces conditions, les variations du fibrinogène n'entrent pas en ligne de compte, car, même si sa teneur est faible, le caillot apparaît dans le délai normal, mais sa qualité est modifiée, c'est un réticulum fibrineux friable.)

On entend, par *quantité optimum de calcium*, une certaine dose empiriquement établie, telle qu'elle puisse favoriser au maximum la coagulation du sang. Elle doit atteindre dans la solution terminale la concentration de $\frac{M}{120}$.

On doit utiliser un *excès de thromboplastine* parce que Quick a montré, en se servant d'un extrait de cervelle de lapin, qu'à partir d'un certain taux toute addition nouvelle ne racourcissait plus le temps de coagulation. Aussi, en opérant toujours avec un excès de thromboplastine, la prothrombine devient la *seule variable*, et c'est de son taux seulement que va dépendre la coagulation du plasma.

Le temps de prothrombine, ou temps de Quick. — Le temps de prothrombine mesuré en partant de ce principe varie avec la qualité de la thromboplastine employée. Chez l'homme normal, les premiers essais de Quick (1935) donnaient de vingt-deux à vingt-cinq secondes, avec des variations notables suivant les races de lapins. Dans nos expériences, en utilisant des lapins dont nous ne contrôlions pas l'origine, nous avons obtenu des extraits d'activité variable donnant un temps de prothrombine de trente-deux secondes. Dans des essais récents (1938), Quick, utilisant un extrait encéphalique épuisé par l'acétone, a ramené à douze ou treize secondes le temps de prothrombine ; par la même méthode, nous n'avons obtenu que vingt secondes. Il serait évidemment préférable de posséder un extrait thromboplastique purifié ayant une action constante. Du point de vue pratique, cette lacune est compensée par l'étalonnage de chaque nouvelle préparation de thromboplastine, comme nous le dirons plus loin. Notons enfin que le temps de prothrombine est variable suivant les espèces, et que le plasma du lapin semble infiniment plus riche de ce point de vue que celui de l'homme.

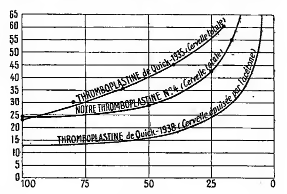
Technique pour la mesure du temps de prothrombine ou temps de Quick (*).

Réactifs :

a. Solution d'oxalate de sodium $\frac{M}{10}$.

b. Solution de chlorure de calcium $\frac{M}{40}$.

c. Thromboplastine. Quick conseille une émulsion de cervelle de lapin. On peut, dit-il, employer une émulsion fraîche à 10 p. 100 ou bien de la poudre de cervelle desséchée que l'on émulsionne au moment de la réaction. Pour préparer cette poudre, Quick conseille de prendre le cerveau d'un lapin récemment tué. Après avoir débarrassé ce cerveau des gros vaisseaux superficiels, on le broie au mortier. La pâte homogène obtenue est étendue en couche mince sur une lame de verre et séchée à l'étuve à 37°, puis récoltée et placée en tubes scellés. Quick dit que son activité reste constante pendant huit jours si on la conserve à la glacière. En 1938, Quick conserve cette technique, mais déshydrate la pâte de cerveau et l'épuise par l'acétone.



Concentration de la prothrombine dans le plasma humain (fig. 3).

Ces trois courbes établissent la relation entre le temps de Quick et le taux de prothrombine dans le sang humain. On voit que cette relation peut varier suivant la qualité de la thromboplastine, d'où la nécessité d'établir une courbe d'étalonnage pour chaque nouvelle préparation de thromboplastine. Temps de Quick en secondes, temps de coagulation du plasma recalcifié et additionné d'un excès de thromboplastine.

Dans son article de 1935, Quick donne des détails peu précis sur la manière d'opérer l'émulsion de la poudre de cerveau.

Dans son article de 1938, il dit de mélanger $0^{gr},3$ de poudre avec 5 centimètres cubes de sérum physiologique et $0^{cc},1$ de solution d'oxalate de soude, puis de centrifuger trois minutes à faible vitesse pour se débarrasser des grumeaux et conserver le liquide surnageant lactescent (*milky*). Par tâtonnement, nous

(*) D'autres procédés ont été proposés par Dam (13) d'une part, par Warner (41) d'autre part ; nous n'indiquons ici que la technique de Quick, dont nous avons la pratique.

étions arrivés à une technique très voisine et nous avons pu constater que les grumeaux et particules sont très nuisibles, et que, suivant la manière de préparer l'émulsion, on peut obtenir avec une même poudre une émulsion d'activité différente. Aussi nous conseillons de suivre toujours *la même technique dans tous ses détails*. Nous conseillons aussi de centrifuger vigoureusement, car le liquide surnageant conserve toute son activité quand il est devenu presque limpide, tandis qu'il peut se montrer défavorable s'il est peu centrifugé. Nous prenons les produits dans les proportions indiquées ci-dessous, nous en faisons une émulsion très homogène au mortier, nous laissons incuber un quart d'heure à 40°, puis nous centrifugeons un quart d'heure à 5 000 tours et recueillons le liquide surnageant comme solution de thromboplastine pour la réaction.

Récolte du sang et séparation du plasma. — D'après Quick, nous recevons 9 centimètres cubes de sang sur 1 centimètre cube de solution d'oxalate de soude $\frac{M}{10}$. Après mélange, on sépare le plasma par « centrifugation à faible vitesse ».

Pour notre part, s'il n'y a pas urgence, nous laissons les hématies se sédimenter spontanément, sinon nous centrifugeons à une vitesse quelconque ; ce qui nous paraît sans importance, car une centrifugation violente entraîne les plaquettes; mais leur abondance, si elle fait varier le temps de Howel, ne fait pas varier le temps de Quick.

Réaction proprement dite, détermination du temps de Quick.

On mélange dans l'ordre suivant :

Plasma oxalaté.......................... 0cc,1
Thromboplastine.......................... 0cc,1
Chlorure de calcium.......................... 0cc,1

Aussitôt après l'addition de calcium, *on agite* promptement, et l'on porte aussitôt au bain-marie à 37°. C'est le début de l'expérience ; en inclinant le tube dans le bain-marie, on note le moment de la coagulation, qui se fait brusquement, et que l'on apprécie avec une grande netteté.

Taux de prothrombine. — Le taux de prothrombine pour un plasma donné doit être évalué par rapport au plasma normal. Pour faire cette évaluation, il faut se rapporter à une courbe d'étalonnage établie de la façon suivante. On détermine, en employant un extrait thromboplastique donné et en utilisant un plasma sanguin normal, le temps de prothrombine, et on admet, puisqu'il s'agit d'un sujet normal, qu'il correspond à un taux de 100 p. 100. Ce temps de prothrombine donne le premier point de la courbe (Voy. fig. 3) ; les autres points de la courbe sont établis par dilution du plasma normal; la dilution à un demi donnera un temps de coagulation correspondant à un taux de 50 p. 100 de prothrombine, la dilution à un quart correspond à un taux de 25 p. 100 de prothrombine (Quick a montré que ces dilutions peuvent être faites avec du sérum physiologique, qui donne les mêmes résultats que si l'on opère avec un plasma privé de prothrombine).

Par la lecture du tableau ci-joint, on se rend compte qu'un temps de prothrombine de trente secondes répond à un taux de 75 p. 100 quand on opère avec la thromboplastine de Quick 1935 ; de 45 p. 100 avec notre thromboplastine n° 4 ; de 17 p. 100 avec la thromboplastine de Quick 1938. Ces énormes variations montrent assez l'importance qu'il y a à étalonner chaque préparation nouvelle de thromboplastine, et à évaluer le taux de prothrombine sans se contenter du temps de Quick. La forme des deux dernières courbes d'étalonnage (Quick 38 et thromboplastine personnelle n° 4), très peu inclinées au-dessus de l'horizontale longtemps après leur départ, montre que de faibles variations du temps correspondent à de grosses variations du taux comprises entre 50 et 100 p. 100. Il en résulte une difficulté considérable de la lecture dans cette zone. On peut y remédier en faisant une deuxième détermination avec du plasma dilué de moitié, ce qui ramène la lecture dans la zone très différenciée de la courbe où à des variations données du taux correspondent des différences sensiblement équivalentes du temps.

Taux critique de prothrombine. — D'ailleurs, dans la pratique, ce sont les chiffres les plus bas du taux de prothrombine qui sont intéressants, ceux que la courbe différencie facilement les uns des autres. En effet, sans danger de grosses hémorragies, d'assez larges variations de la prothrombinémie sont permises chez l'homme. On peut estimer avec Quick qu'on passe dans la zone dangereuse quand on franchit le seuil de 25 p. 100. Cependant Butt et ses collaborateurs estiment que les hémorragies peuvent se produire chez l'homme déjà entre 40 et 50 p. 100, tandis que chez le chien le seuil est au-dessous de 20 p. 100. Smith également trouve que le taux critique de prothrombine est plus élevé chez l'homme que chez le chien.

Taux de la prothrombine dans les maladies hémorragipares. — Avant de passer à l'étude particulière des affections hépatiques, il est intéressant de confronter la méthode d'évaluation de la prothrombine que nous

venons d'exposer avec les autres épreuves de la coagulation sanguine dans l'étude des maladies hémorragipares essentielles. Le fait le plus remarquable est que le temps de prothrombine est parfaitement normal dans l'hémophilie et le purpura thrombopénique. Chez un malade hémophile que nous avons pu étudier grâce à l'obligeance de notre ami de Gennes, nous avons trouvé un taux de prothrombine normal. Ce résultat est en accord avec ceux depuis longtemps publiés par Quick, par Dam, par Snell et par leurs collaborateurs. Quick (28), par exemple, ayant étudié en 1935 le plasma de 6 sujets hémophiles, trouve les temps respectifs de prothrombine de 22, 22, 23, 22, 22, 24 secondes, tous chiffres normaux d'après la technique qu'il utilisait à ce moment.

C'est l'endroit de souligner la différence qui existe entre le temps de Quick et l'épreuve que les Américains appellent *temps de Howell*. Cette épreuve consiste, en réalité, simplement dans la recalcification de sang oxalaté sans addition de thromboplastine. Chez le sujet normal, la coagulation dans ces conditions apparaît dans un délai de 90 à 130 secondes. Chez l'hémophile, ce temps reste considérablement modifié, et nous l'avons trouvé, dans notre cas, de plus de huit minutes. Il suffira pourtant d'ajouter au plasma hémophilique oxalaté et recalcifié une certaine quantité de thromboplastine pour ramener le temps de coagulation à des délais normaux, ce qui paraît démontrer que cette affection est liée à une insuffisance d'activité thromboplastique.

Dans l'hémogénie, malgré la prolongation du temps de saignement, on trouve, comme dans l'hémophilie, un temps de prothrombine normal, et chez notre sujet encore aujourd'hui hospitalisé dans le service de notre maître le professeur Paul Carnot le temps de Quick a été de vingt-cinq secondes, ce qui répond, avec l'extrait thromboplastique que nous avons utilisé, à un taux de prothrombine normal alors que le temps de saignement était d'environ trente minutes.

Taux de prothrombine dans les affections hépatiques et dans les ictères en particulier. — Il y a lieu d'étudier séparément les affections parenchymateuses et les ictères mécaniques.

Le taux de prothrombine paraît régulièrement diminué dans les affections hépato-cellulaires diffuses et graves, qu'il s'agisse de cirrhoses ou d'hépatites ictérigènes. Cette déficience se comprend aisément si on admet que le foie préside à la formation de la prothrombine. Cette prothrombinopénie serait, au même titre que la fibrinopénie, un signe d'insuffisance hépato-cellulaire. Dam (13) et ses collaborateurs ont constaté, sur 4 cas d'hépatite aiguë, deux fois une diminution du taux de prothrombine, bien que les chiffres de thrombocytes fussent normaux et qu'il n'y eût pas d'hémorragies cliniques. Scanlon (36) et ses collaborateurs trouvent, au cours de la cirrhose de Laennec, un abaissement du taux de la prothrombine particulièrement marqué dans 2 cas sur 6. Warner (42) fait les mêmes constatations dans 3 cas de cirrhose biliaire. Snell (40) trouve un taux de 54 p. 100 de prothrombine dans un cas d'hépatite chronique avec ictère. Notre observation nº 1 établit que la prothrombine peut tomber dans la zone dangereuse avec hémorragies cliniques au cours d'un ictère catarrhal prolongé compliqué de diarrhée graisseuse. Il semble qu'il doit y avoir, dans l'évaluation du taux de prothrombine, un test diagnostique et pronostique des hépatites diffuses équivalent aux dosages de la fibrine dont la valeur clinique a été si bien étudiée par Lian, Facquet et Frumusan.

Peut-être faut-il, de ces données de la clinique, rapprocher une *maladie hémorragique du bétail* qui paraît liée à l'absorption de trèfle avarié sur pied. Cette sorte d'intoxication hémorragipare explique dans certaines régions la mort par hémorragie incoercible au moment de la castration des veaux. C'est le mérite de Roderick (35) d'avoir montré que, dans cette affection, il y avait une diminution de la prothrombinémie — fait biologique confirmé par Quick (29). Mais il y a lieu de discuter l'origine du trouble de la crase sanguine. Peut-être est-il lié à une hépatite diffuse, peut-être à une action directe d'un poison sur la prothrombine plasmatique. Quoi qu'il en soit de la maladie hémorragique du bétail, l'expérimentation démontre indiscutablement qu'on obtient chez l'animal régulièrement une chute du taux de prothrombine dans les *hépatites toxiques dues au phosphore, au tétrachlorure de carbone, au chloroforme* (37), etc.

L'abaissement du taux de la prothrombine au cours *des ictères mécaniques* est indiscuta-

blement la donnée la plus intéressante qui ressort des travaux de Quick et des recherches de très nombreux auteurs qui les ont vérifiés par la suite. Il y a là, comme nous l'avons dit dès le début, un fait nouveau qui comble une lacune grave dans les moyens employés jusqu'ici pour explorer la crase sanguine. Il n'y a vraiment pas besoin d'insister sur son intérêt pratique de premier plan. La méthode d'évaluation de la prothrombine est capable, en effet, de faire découvrir un état dangereux latent que les techniques habituelles ne permettent pas toujours de soupçonner ; il en était ainsi sans doute dans notre observation n° 2. Cette malade n'avait aucun phénomène d'alarme révélé par les épreuves ordinaires d'étude de la coagulation du sang. Or, l'abaissement considérable du taux de la prothrombine nous fait penser qu'elle est de celles qui auraient pâti de l'exploration chirurgicale à laquelle elle devait être soumise. Toutes les déterminations des auteurs danois et anglo-américains, en effet, sont parfaitement concordantes pour démontrer que la chute de la prothrombinémie est le trouble de la coagulation qu'on observe à des degrés variables au cours des ictères mécaniques et qui est à l'origine des hémorragies post-opératoires. Quick, le premier, montre l'abaissement du taux de la prothrombine dans les sténoses mécaniques du cholédoque, qu'elles soient dues à des cancers oblitérants ou à des calculs enclavés dans la voie biliaire principale. Dam, dans son article du *Lancet*, donne des chiffres très abaissés dans 5 cas d'ictère mécanique sur 7. Snell, Butt et Osterbeg trouvent un taux de 76 p. 100 dans un cas de calcul du cholédoque, et de 49, 49, 35 et 40 p. 100 dans 4 cas de cancer du pancréas ou des voies biliaires. Scanlon et ses collaborateurs confirment ces résultats à l'occasion d'une remarquable observation personnelle, où le taux de la prothrombine était tombé à 8 p. 100 de la normale. Butt reconnaît qu'il y a un certain parallélisme entre l'intensité et l'ancienneté de la rétention biliaire et la chute du taux de prothrombine. Si l'on cherche maintenant à expliquer cette atteinte élective de la prothrombine au cours des ictères mécaniques, il semble qu'il faille l'attribuer non pas à une participation hépato-cellulaire inconstante, mais tout simplement à la dérivation de la bile et *à l'acholie intestinale*. En effet, les expériences de Hawkins et Whipple, de Hawkins et Brinkhous ont bien montré que, chez le rat, le lapin et le chien, en cas de *fistule biliaire complète*, on observait régulièrement une chute du taux de la prothrombine (*).

Ce sont les recherches sur la vitamine K qui ont permis d'expliquer pourquoi la lésion hépato-cellulaire ou l'acholie intestinale peuvent être l'une ou l'autre responsables de la prothrombinopénie hémorragipare au cours des affections hépato-biliaires.

La vitamine K et son efficacité thérapeutique sur les hémorragies cholémiques. — On sait que la vitamine K est un élément liposoluble contenu dans les aliments et qui protège les poulets d'une certaine maladie hémorragipare de carence. Elle a été étudiée par Dam et ses collaborateurs depuis 1929; indépendamment et plus tard, elle a été l'objet de recherches de Holst et surtout de Almquist et de ses élèves. La maladie hémorragique expérimentale du poulet est déterminée par le régime suivant (d'après Almquist) : extrait éthéré de poisson : 17,5; extrait éthéré de levure de bière : 7,7; poudre de riz polie : 73; NaCl + quantité négligeable de sulfate de cuivre : 1; huile de foie de morue : 1.

Les poulets soumis à ce régime de carence présentent la maladie hémorragique en deux semaines et meurent en quatre semaines. Le défaut de la coagulation du sang est dû dans ces cas à l'abaissement considérable du taux de la prothrombine. Dam a bien montré que l'addition de jus de citron n'arrête pas la maladie. Au contraire, celle-ci est guérie grâce à certains aliments contenant en abondance la vitamine K, ou koagulation-vitamine. Les aliments riches en vitamine K sont les feuilles vertes des céréales : les luzernes, l'épinard, le chou, la feuille de noisetier ; viennent ensuite la tomate, le fruit de l'églantier, le foie de porc et le fromage; les navets, les pommes de terre et les carottes en contiennent beaucoup moins. D'après Dam et Glavind, les parties jaunes de feuilles panachées contiennent autant de vitamine K que les parties vertes. Les pois poussés à l'obscurité font la synthèse de cette vitamine, mais ils en contiennent moins que les pois germés à la lumière. Parmi les substances qui contiennent de la vitamine K, il faut ajouter les grains de chanvre, le soja, le jaune d'œuf, épicarpe de riz.

(*) En corrigeant les épreuves nous prenons connaissance de la récente communication de Decourt (J.), Guillaumin (Ch.-O.), Verne (J.-M.) et Tardieu (G.), Fistule biliaire prolongée, étude biologique (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, n° 22) 3 juillet 1939, p. 981 à 990.

Ces auteurs notent également la tendance aux hémorragies et la relient à l'absence de bile dans l'intestin.

Les animaux qui supportent le défaut de vitamine K dans l'alimentation y suppléent sans doute grâce à l'activité bactérienne intestinale, et on en trouve chez l'homme, même après régime carencé prolongé, dans la fraction graisseuse des selles. Il n'y a pas de vitamine K dans l'huile de foie de morue, l'huile de germe de blé, le carotène, racine de carottes, jus de citron, extrait de foie de bœuf, blanc d'œuf et sérum de bœuf. Almquist est parvenu à obtenir cette vitamine sous une forme très concentrée à partir de l'*alfalfa*, extraction pratiquée avec l'hexane. On ajoute à cet extrait de l'oxyde de magnésium, comme absorbant des pigments verts, etc... (*)

Dans la maladie du bétail occasionnée par l'absorption de trèfle avarié, une nourriture riche en alfalfa guérit la tendance hémorragipare.

Dans les *hépatites graves*, la chute du taux de prothrombine serait moins due à la restriction du régime alimentaire qu'à l'inutilisation de la vitamine K pour l'édification de la prothrombine par un parenchyme en état d'insuffisance fonctionnelle accentuée.

Dans les ictères mécaniques, au contraire, il pourrait s'agir d'une carence secondaire par inabsorption liée à l'acholie intestinale et au défaut des sels biliaires — élément indispensable pour la traversée des vitamines liposolubles et de la vitamine K en particulier. Greaves et Schmidt ont montré, en effet, qu'un excès de vitamine K dans les aliments améliorait la diathèse hémorragipare des *rats* porteurs d'une *fistule biliaire complète*. Ces recherches n'ont pas seulement le mérite de fournir une hypothèse expliquant certaines hémorragies, en particulier au cours des ictères mécaniques, elles ouvrent la voie à une thérapeutique à la fois prophylactique et curative dont de nombreux travaux étrangers ont confirmé en peu de temps la remarquable activité, et dont nous avons pu, au début de ce travail, fournir deux observations démonstratives.

Disons d'abord qu'en dehors *de la vitamine K*, qu'il est encore difficile actuellement de se procurer en France, les travaux biologiques que nous avons exposés plus haut montrent que nous ne sommes pas tout à fait désarmés contre une chute d'alarme du taux de prothrombine. On peut voir, sur l'observation nº 1, que la *transfusion* est capable d'apporter un secours d'urgence dans les cas où la courbe de prothrombine tend à s'abaisser d'une façon catastrophique. L'*ingestion de bile* est capable elle aussi, sans doute en favorisant l'absorption de vitamine K, d'améliorer la prothrombinopénie en cas d'ictère mécanique et d'acholie intestinale. Il y a très longtemps que les chirurgiens ont montré que l'opothérapie biliaire était une des bases essentielles de la préparation des malades en cas d'ictère mécanique. Après les cholécystostomie de drainage, ils ont conseillé, avant la réintervention, de faire réabsorber aux malades une certaine quantité de la bile qui s'écoule par le drain. Nous avons montré qu'en cas du calcul du cholédoque, après cholécystostomie de dérivation, nous obtenions, par la méthode de lavages à l'éther et au sérum physiologique, une reperméabilisation de la voie biliaire principale autour du calcul resté en place. Cette méthode permet à la bile de retrouver le chemin de l'intestin; et on observe en pareil cas non seulement une amélioration instantanée du trouble de la nutrition, mais encore un retour à la normale de la crase sanguine troublée.

(*) *Cf.* Almquist (*Jour. of Biol. Chem.*, 1936, 114, p. 240).

L'*administration de la vitamine K* peut se faire par *ingestion* ou par *injection*. Le très beau schéma ci-joint, que nous empruntons au travail de Snell, Butt et Osterberg (fig. 4), montre bien qu'en cas d'obstruction complète du cholédoque la vitamine n'a pas une action décisive sur le taux de prothrombine si elle est donnée par voie buccale sans adjonction de bile. Au contraire, si on ajoute soit de la bile, soit des sels biliaires (taurocholate de soude), l'amélioration du temps de Quick survient très brusquement dans les vingt-quatre heures qui suivent. L'ingestion du mélange peut entraîner des troubles digestifs qui ne sont pas sans inconvénient chez des sujets aussi fatigués ; d'où l'intérêt des *injections* de vitamine K concentrée en solution huileuse.

Les *doses* utilisées jusqu'ici en pratique ne sont pas très facilement comparables d'un auteur à l'autre, comme il est naturel quand il s'agit d'une substance qui n'est pas encore chimiquement définie. Les uns s'expriment par rapport au poids d'alfalfa, d'autres en milligrammes, d'autres enfin en unités; Dam, par rapport au poids d'épinard-étalon. Les ampoules, que nous ne saurions trop remercier la maison Hoffmann-La Roche, de Bâle, d'avoir mises à notre disposition, contenaient 250 000

unités Dam par 5 centimètres cubes. Les cachets que nous avons fait ingérer à nos malades en contenaient 50 000 et une quantité convenable de taurocholate de soude.

Les *résultats* que nous publions confirmant ceux qui sont rapportés dans la littérature anglo-américaine, montrent que l'administration orale ou parentérale de vitamine K peut ou bien guérir ou bien prévenir les hémorragies des hépatiques.

Notre observation nº 1 est la première où il s'est agi d'une *hépatite ictérigène* compliquée

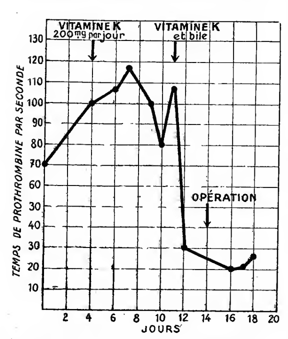


Schéma emprunté à Snell, Butt et Osterberg (fig. 4.) Effet de la vitamine K seule et de la vitamine K associée à la bile sur le temps de prothrombine chez un malade atteint d'ictère mécanique.

d'un syndrome hemorragipare, guéri par l'ingestion et l'injection de vitamine K. Faisons remarquer que, lorsque nous avons observé ce sujet, couvert d'ecchymoses après trois mois d'ictère, on pouvait craindre qu'une hémorragie intestinale catastrophique vînt brusquement mettre fin à ses jours. La chute profonde de la prothrombinémie confirmait cette situation alarmante. Il se peut que l'abondante diarrhée graisseuse ait été pour quelque chose dans l'apparition du syndrome hémorragique, apportant un empêchement supplémentaire à l'absorption intestinale du principe antihémorragique. La transfusion et l'administration buccale de déhydrocholate de soude n'a déterminé qu'une amélioration insuffisante pour amener la prothrombine dans la zone de sécurité. Cette thérapeutique n'a pas d'ailleurs empêché l'apparition de nouvelles ecchymoses. La guérison du syndrome hémorragique et la correction du trouble de la coagultaion ont été obtenues très rapidement par l'injection de 500 000 unités-Dam et l'ingestion de 100 000 unités-Dam. Mais ajoutons qu'un pareil résultat n'aurait pas pu être obtenu si l'altération de la cellule hépatique avait été telle que le foie eût été incapable d'utiliser la vitamine K pour la formation de la prothrombine.

La littérature américaine récente fait connaître un grand nombre de succès à l'actif de cette nouvelle vitaminothérapie antihémorragique, d'un intérêt pratique beaucoup plus considérable. Ils concernent des *syndromes hémorragiques post-opératoires* de la plus grande gravité déterminés par des interventions au cours des *ictères mécaniques*. Nous avons rappelé qu'en pareil cas le défaut de la coagulation était dû à l'insuffisance du taux de prothrombine. Ces succès ont été rapportés par Snell (40), par Butt (10), par Ivy (20), par Scanlon (36), etc. Une des observations les plus impressionnantes et la plus détaillée a été publiée par Scanlon, Brinkhous, Warner et Smith ; on peut la résumer de la façon suivante : il s'agit d'une femme de cinquante-trois ans ; coliques hépatiques depuis deux ans ; ictérique depuis deux mois ; *opérée* le 22 avril : calculs vésiculaire et cholédocien ; le 26 avril, arrêt de l'écoulement biliaire par le drain, hémorragie par le drain, par la plaie, hématémèse, mœléna. Anémie aiguë, temps de saignement très prolongé, taux de prothrombine : 8 p. 100. *Vitamine K par ingestion* + taurocholate de soude ; quantité équivalente à 200 grammes d'alfalfa. Les hémorragies cessent en vingt-quatre heures ; le 3 mai, temps de prothrombine : 69 p. 100, temps de saignement : six minutes. La vitamine est supprimée le 5 mai et les hémorragies reprennent le 7 mai, le taux de prothrombine étant revenu à 47 p. 100. Administration de vitamine du 9 au 18 : le 17 mai, taux de prothrombine : 71 p. 100. Guérison. Les beaux schémas du travail de Snell, Butt et Osterberg ont trait à des hémorragies post-opératoires guéries par la vitamine K, en même temps que se manifestait une réduction considérable du temps de prothrombine.

Notre observation n° II montre l'intérêt *prophylactique* de la vitamine K. Chez cette malade, atteinte d'un cancer de la tête du pancréas, l'abaissement du taux de prothrombine devait faire craindre une hémorragie post-opératoire qui ne s'est pas produite grâce à la correction préalable du trouble de la coagulation.

Des techniques de diagnostic et de traitement que nous venons d'exposer, et qui sont encore très peu connues en France, nous croyons qu'on peut conclure que l'évaluation du temps de prothrombine permet de prévoir les hémorragies des hépatiques, même pour les ictères mécaniques, et que l'administration de vitamine K permet de les prévenir et de les guérir, à condition que la cellule hépatique ne soit pas trop profondément altérée.

Bibliographie.

1. AGGELER (P.-M.) and Lucia (S.-P.), Study of some variables affecting the prothrombintime (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 38, 11-16, feb. 1938).
2. ALMQUIST (H.-J.), Anti-hemorrhagic vitamin (*Poultry Sc.*, 16, 166-172, may 1937).
3. ALMQUIST (H.-J.), Further studies on the anti-hemorrhagic vitamin (*Jour. Biol. Chem.*, 120, 635-640, sept. 1937).
4. ALMQUIST (H.-J.) and STOKSTAD (E.-L.-R.), Hemorrhagic Chick disease of dietary origin (*J. Biol. Chem.*, 111, 105, sept. 1935).
5. ALMQUIST (H.-J.) and STOKSTAD (E.-L.-R.), Assay procedure for vitamin K (*J. Nutrition*, 14, 235. sept. 1937).
6. ALMQUIST (H.-J.) and STOKSTAD (E.-L.-R.), Purification of the antihemorrh. vitamin (*J. Biol. Chem.*, 114, 241, may 1936).
7. BOLAND (E.-W.), Pathologic data in cases of jaundice and fatal hemorrhage (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 70-72, feb. 2, 1938).
8. BRINKHOUS (K.-M.), SMITH (H.-P.) and WARNER (E.-D.), Plasma prothrombin level in normal infancy and in hemorrhagic disease of the newborn (*Am. J. M. Sc.*, 193, 475, april 1937).
9. BUTT (H.-R.), SNELL (A.-M.) and OSTERBERG (A.-E.), The use of vitamin K and bile in treatment of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 74-77, feb. 2, 1938).
10. BUTT (H.-R.), SNELL (A.-M.) and OSTERBERG (A.-E.), Further observations on the use of vitamin K in the preventiou and control of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 753-764, nov. 30, 1938, footnote 7).
11. DAM (H.), Hæmorrhages in Chick's reared on artificial diets : new deficiency disease (*Nature*, 133, 909-910, june 16, 1934).
12. DAM (H.), The anti-hemorrhagic vitamin of the Chick : occurrence and chemical nature (*Nature* 135, 652-653, april 1935).
13. DAM (H.), aud GLAVIND (J.), Vitamin K in human pathology (*Lancet*, 1, 720-721, march 29, 1938).
14. DAM (H.) and SCHÖNHEYDER (F), A deficiency. disease in Chick's resembling scurvy (*Biochem. J.*, 28, 1355, n° 41934).
15. DAM (H.), SCHÖNHEYDER (F.) aud TAGE-HANSEN, Studies on the mode of actiou of vitamin K (*Biochem. J.*, 30, 1075, june 1936)
16. GREAVES (J.-D.) and SCHMIDT (C.-L.-A.), Nature of the factor concerned in loss of blood coagulability of bile fistula rats (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 37, 43-45, oct. 1937).
17. HAWKINS (W.-B.) and BRINKHOUS (K.-M.), Prothrombin deficiency, the cause of bleeding in bile fistula dogs (*Journ. Experim. Med.*, 63, 795-801, june 1, 1936).
18. HAWKINS (W.-B.) and WHIPPLE (G.-H.), Bile fistulas and related abnormalities : bleeding, osteoporosis, cholecystitis and duodenal ulcers (*J. Exper. Med.* 62, 599, oct. 1935).
19. ILLINGWORTH.
20. IVY (A.-C.), SHAPIRO (P.-F.) and MELNICK (P.), The bleeding tendency in jaundice (*Surg. Gynec. and Obst.*, 60, 781, april 1935).
21. IVY (A.), *Amer. J. of Dig. Dis.*, 9, 595, nov. 1938.
22. LIAN (C) SASSIER. FACQUET (J) et FRUMUSAN (P). Le dosage de la fibrinomie, technique et valeur semeilogique. Sa valeur dans les affections hépatiques, *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp.*, 24 avril 1936.
23. LIAN (C.) et FRUMUSAN (P.). Valeur semeiologique du dosage ponderal du fibrinogène sanguin dans les affections hépatobiliaires. *La presse médicale*, 9 mars 1938.
24. MAGATH (T.-B.), Coagulation of blood with special reference to prothrombin (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 67-69, feb. 2, 1938).
25. NYGAARD (K.-K.), Coagulability of blood plasma, a method of determining hemorrhagic tendency of jaundiced patients (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 7, 691-696, nov. 30, 1932).
26. OSTERBERG (A.-E.), Vitamin K, its distribution and chemical properties, method of preparation and assay (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 72-74, feb. 2, 1938).
27. PATEK JR. (A.-J.), and TAYLOR (F.-H.-L.), Hemophilia II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood (*Journ. Clin. Investig.*, 16, 113-124, jan. 1937).
28. QUICK (A.-J.), STANLEY BROWN (M.) and BANCROFT (F.-W.), A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice (*Am. Joun. Med. Sc.*, 190, 501-511, oct. 1935).
29. QUICK (A.-J.), The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic Chick disease of dietary origin (*Am. Journ. Physiol.*, 118, 260, feb. 1937).

30. QUICK (A.-J.), Vitamin K (*J. A. M. A.*, 109, 66, july 3, 1937).
31. QUICK (A.-J.), The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice (*J. Biol. Chem.*, 109, may 1935).
32. QUICK (A.-J.), and LEU (M.), Quantitative determination of prothrombin (*J. Biol. Chem.* 119, june 1937).
33. QUICK (A.-J.), The nature of the bleeding in jaundice (*J. of the Am. Med. Ass.*, 20, may 14, 1938, 1658-1662).
34. RAVDIN (I.-S.), *Am. J. of Dig. Dis.*, 9, 595, nov. 1938.
35. RODERICK (L.-M.), The pathology of sweet clover disease in cattle (*Journ. Am. Vet. Med. Assn*, 74, 314-326, feb. 1929).
36. SCANLON (G.-H.), BRINKHOUS (K.-M.), WARNER (E.-D.), SMITH (H.-P.) and FLYNN (J.-E.), Plasma prothrombin and the bleeding tendency (*J. Am. Med. Assn.*, vol. CXII, n° 19, may 13, 1939, 1898-1901).
37. SMITH (H.-P.), WARNER (E.-D.) and BRINKHOUS (K.-M.), Prothrombine deficiency and the bleeding tendency on liver injury (chloroform intoxication) (*Journ. Exper. Med.*, 66, 801-811, déc. 1937).
38. SMITH (H.-P.) WARNER (E.-D.), BRINKHOUS (K.-M.) and SEEGERS (W.-H.), Bleeding tendency and prothrombin deficiency in biliary fistula dogs, effect of feeding bile and vitamin K (*J. Exper. Med.*, 67, 911, june 1938).
39. SNELL (A.-M.), Clinical and experimental conditions associated with a deficiency of prothrombin (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 13, 65-67, feb. 2, 1938).
40. SNELL (A.-M.), BUTT (H.-R.) and OSTERBERG (A.-E.), Treatment of the hemorrhagic tendency in jaundice ; with special reference to vitamin K (*Am. J. of Dig. Dis.*, 9, 590-596, nov. 1938).
41. WARNER (E.-D.), BRINKHOUS (K.-M.) and SMITH (H.-P.), A quantitative study on blood clotting : prothrombin, fluctuations under experimental conditions (*Am. J. Physiol.*, 114, 667-675, feb. 1936).
42. WARNER (E.-D.), BRINKHOUS (K.-M.) and SMITH (H.-P.), Bleeding tendency of obstructive jaundice : prothrombin deficiency and dietary factors (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 37, 628-630, jan. 1938).
43. WARNER (E.-D.), Plasma prothrombin : effect of partial hepatectomy (*J. Exper. Med.*,68, 831, déc. 1938).
44. WADDELL JR. (W.-W.) and DUPONT GUERRY III, Effect of vitamin K on the clotting time of the prothrombin and the blood ; with a special reference to unnatural bleeding of the newly born (*J. Am. Med. Assn*, vol. CXII, n° 22, june 3, 1939, 2259-2263).
45. WIGODSKY (H.-S.) and IVY (A.-C.), Assay of a vitamin K preparation for vitamin D (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 38, 785, june 1938).

ACTUALITÉS MÉDICALES

A propos des complications septiques de l'avortement provoqué.

Il est peu d'observations des complications de l'avortement aussi complètes que celle de CREYSSEL et M. DARGENT (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, mars 1939; *Société de Lyon*, p. 199-207).

C'est un véritable résumé de presque tous les aspects cliniques de ces complications qu'a présentés cette jeune femme de vingt-cinq ans, pendant exactement un an d'hospitalisation.

D'abord une période septicémique avec fièvre et frissons succédant à des manœuvres intra-utérines. Puis un intervalle libre de quelques semaines, après le curettage évacuateur habituel. Enfin une pelvi-péritonite aiguë, qui s'amende en quelques jours, puis repart, donnant lieu à un phlegmon du ligament large, mais avec péritonite diffusante associée. Intervention : drainage large. Tout s'arrange de nouveau : on prévoit toutefois des séquelles annexielles qui apparaissent en effet sous forme d'ovarite suppurée. Ablation de l'annexe malade. Malgré cela, extension de l'infection à distance avec, au vingtième jour de l'opération, abcès multiples du tissu cellulaire sous-péritonéal à contenu d'odeur nauséabonde avec énormes caillots grisâtres.

Des drainages multiples n'améliorent que provisoirement la situation : nouveaux clochers thermiques avec grands frissons solennels, aspect de grande septicémie. Traitement chimiothérapique intense : apparition d'une phlébite gauche sans gravité. Guérison finale.

Comme on le voit, tout y est : la septicémie, la péritonite diffusante, l'abcès de l'ovaire, le phlegmon du ligament large, la *phlegmatia alba dolens*.

Creyssel et M. Dargent étudient les quelques points intéressants de ces diverses complications.

La péritonite diffusante est de traitement toujours délicat, si l'abstention opératoire est toujours fatale, l'hystérectomie ne donne qu'un minimum de guérisons. Elle est peut-être logique, mais épouvantablement dangereuse. On doit donner la préférence au traitement préconisé par Voron : cloisonnement étanche du petit bassin et large drainage abdominal.

Le pronostic ne peut être basé sur l'examen bactériologique du liquide ; deux signes ont une grosse valeur, le pouls et les signes pulmonaires. Des complications pulmonaires signent en général un arrêt de mort par abcès diffus des deux poumons.

L'ovarite suppurée semble bien d'origine veineuse ; tout se passe comme s'il s'agissait d'une phlébite profonde très souvent associée à une *phlegmatia alba dolens*.

L'intervention est souvent indispensable à chaud, étant donné le risque de rupture dans la grande cavité péritonéale ; toutes les fois qu'on n'aura pas la main forcée, on tentera cependant l'exérèse à froid.

Le phlegmon du ligament large peut être réveillé par l'ovariectomie. Dans l'observation citée, il

s'agissait de phlegmon haut, remontant dans le tissu cellulaire préréual jusque sous le diaphragme, vraisemblablement le long des vaisseaux utéro-ovariens. Cette suppuration n'avait pas ici les caractères d'un adénophlegmon, mais bien ceux d'une périphlébite par leur date d'apparition, la coexistence d'une phlébite du membre inférieur, les constatations anatomiques et le caractère de septicémie grave.

En résumé, dans tous ces phénomènes disparates, importance de l'élément veineux sur lequel insiste Villard.

ÉT. BERNARD.

Les « bienfaits » de l'électrocoagulation du col du point de vue pædogénétique.

On oppose généralement les inconvénients du filhos aux avantages de l'électrocoagulation dans la métrite du col, en particulier au point de vue de la souplesse ultérieure de ce col.

J. HARTEMANN (de Nancy) a non seulement constaté également ces avantages, mais encore il a guéri par électrocoagulation un certain nombre de stérilités d'origine cervicale (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, avril 1939, p. 284).

Parmi 36 observations de métrites ainsi traitées chez des femmes qui ont eu ultérieurement des grossesses, il y avait 6 femmes stériles chez lesquelles, à la suite du seul traitement électrique, est apparue rapidement une grossesse. Ces grossesses sont survenues entre un et six mois après l'électrocoagulation. La stérilité datait de un à onze ans. D'autres malades, d'ailleurs, sont devenues enceintes dans les deux mois qui ont suivi leurs coagulations et rendent celles-ci responsables d'une grossesse pas toujours désirée.

Les accouchements (29 suivis sur 36) se sont passés sans incidents, avec travail rapide.

Un seul cas de difficulté de dilatation du col (au cours d'un avortement d'ailleurs) : l'électrocoagulation avait été faite avec une électrode monopolaire, ce qui est un tort.

Depuis cet incident, Hartemann conseille formellement les électrodes bi-actives employées avec prudence et sans grande intensité (pas plus de 500 ou 600 milliampères). Avec ces précautions, l'électrocoagulation est un merveilleux traitement, qui doit supplanter complètement le dangereux filhos.

ÉT. BERNARD.

Plaie de l'abdomen par coup de feu. Occlusion intestinale post-opératoire.

Le traitement de l'occlusion post-opératoire précoce est toujours à l'ordre du jour.

On se rappelle les conclusions formelles de Tavernier à la Société de chirurgie de Lyon en faveur de l'exploration complète avec désagglutination des anses et Mikulicz. Il s'élève contre l'iléostomie *a minima*, dont il rapporte trois échecs.

R. DARMAILLACQ et JEAN DARAIGNEZ rapportent un cas de plaies multiples de l'intestin grêle par balle de revolver ayant nécessité en un point un enfouissement, en un autre une résection (*Bordeaux chirurgical*, avril 1939, p. 136). Onze jours plus tard, occlusion mécanique par sténose serrée à l'endroit de l'enfouissement. A cet endroit, rétraction mésentérique importante avec mésentère d'aspect cicatriciel.

Malgré une anastomose des bouts sus et sous-jacents, persistance de l'occlusion : on réintervient une deuxième fois. Une iléostomie est alors faite à gauche à l'anesthésie locale : écoulement abondant de liquide et selle normale le cinquième jour. Guérison.

On peut se demander si la cause de l'occlusion est le rétrécissement de la lumière intestinale par l'enfouissement en bourse avec mésentérite rétractile secondaire, ou au contraire une mésentérite rétractile primitive ayant coudé l'intestin. C'est à cette hypothèse que se rallient Darmaillacq et Daraignez.

ÉT. BERNARD.

Le traitement de la maladie polykystique des seins par la folliculine.

On sait actuellement qu'il existe des rapports étroits entre les troubles ovariens et les affections mammaires : en particulier la disparition de l'activité ovarienne est suivie de régression des tissus mammaires qui aboutit à l'atrophie mammaire sénile. N. HORTOLOMEI et TH. BURGHELE présentent 6 cas de maladie polykystique du sein traités l'un par le propionate de testostérone, les autres par la folliculine (*Revista de Chirurgie*, janvier-février 1939, p. 88-99).

Dans tous les cas, la guérison a été facilement obtenue et se maintient depuis plusieurs années.

Les nodules ont diminué, restent indolores et mobiles sur les plans profonds. Quatre fois on a confirmé le diagnostic par des biopsies. Toutes les autres fois, le traitement a été institué sous un contrôle rigoureux : il faut, en effet, être très prudent dans l'établissement d'un traitement conservateur puisque l'on sait la fréquence des cancers du sein se développant sur ou à côté de la maladie de Reclus. De plus, à côté de la biopsie, il faut faire l'étude du fonctionnement ovarien (dosage de la folliculine, de la lutéine et du prolan A). Une malade présentait une élimination importante des deux hormones ; on a donc choisi ici le propionate de testostérone, dont on connaît l'action frénatrice sur la sécrétion ovarienne. Desmarets et Mme Capitain, qui ont obtenu ainsi d'excellents résultats dans 7 cas de mastopathies, montrent que les succès, à peu près constants dans les congestions passagères, inter et prémenstruelles, sont beaucoup plus rares, au contraire, en cas de maladie de Reclus déclarée. L'hormone mâle agit bien sur la poussée congestive, mais pas sur la lésion fixée.

ÉT. BERNARD.

Adénopathie de Troisier simulant un lymphosarcome.

Si l'adénopathie sus-claviculaire gauche consécutive à un cancer digestif est fréquente, sous forme de ganglion de Troisier, il est rare de la rencontrer sous forme d'une énorme masse, recouverte d'une peau adhérente rougeâtre et tendue, comme le cas que pré-

sentent M. CHARBONNEL et L. MONOD (*Bordeaux chirurgical*, avril 1939, p. 142). Il s'agit d'un malade de trente ans, à antécédents bacillaires, qui voit apparaître, en même temps qu'un léger ictère passager, une petite tuméfaction du creux sus-claviculaire gauche.

Un an plus tard, la tumeur continuant à s'accroître lentement, on pratique, sans résultat, un traitement radiothérapique. La formule sanguine est normale, sans éosinophilie. Il existe alors sous le foie une tuméfaction dure et profonde qui semble vésiculaire : le foie lui-même n'est ni gros ni bosselé. La tumeur prend peu à peu le volume d'un œuf d'autruche ; molle par endroits, plus dure en d'autres, elle est fixée dans la profondeur, immobile. La peau est rouge, violacée, fine, adhérente.

Par ailleurs, pas de signes médiastinaux, pas de tumeurs tégumentaires, pas de prurit, pas de fièvre.

Une nouvelle série de rayons X soulage les douleurs cervicales, mais la tumeur reste la même.

On pratique enfin une biopsie d'un ganglion : « métastase d'un épithélioma cylindrique viscéral ».

Le malade présentant des noyaux épididymo-testiculaires à droite, on pratique une castration. C'est là, en effet, que siège la tumeur primitive, de structure complexe, avec îlots de chorio-épithéliome.

Ici, comme dans la véritable adénopathie de Troisier, la métastase a, après le relai abdominal dans les ganglions aortiques, gagné le creux sus-claviculaire gauche par le canal thoracique.

ÉT. BERNARD.

Sur un cas de kyste vrai du pancréas.

Si les pseudo-kystes du pancréas sont fréquents et bien connus, les kystes vrais sont rares et de pathogénie confuse. MASSÉ et DARMAILLACQ présentent un cas de ces derniers (*Bordeaux chirurgical*, avril 1939, p. 132).

Une jeune femme de trente-deux ans présente une tumeur de l'hypocondre gauche et résumant toute la maladie. On pense à une grosse rate, diagnostic que confirme une radiographie et l'existence d'un bord tranchant.

On intervient avec le diagnostic de maladie de Banti. En réalité, la tumeur, bleuâtre, sillonnée de volumineux vaisseaux, est implantée sur la queue du pancréas. La ponction ramène deux litres de liquide chocolat. La tumeur, intimement adhérente au pédicule splénique et à l'angle duodéno-jéjunal, est absolument inextirpable. On résèque tout ce qu'on peut de la paroi du kyste, et on termine par marsupialisation. Suites immédiates favorables, mais il persiste une fistule donnant un abondant liquide brun, et, peu à peu, le kyste s'infecte et la malade meurt de septicémie.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un kyste par dysembryoplasie, tumeur maligne due à l'inclusion de débris embryonnaires d'origine intestinale (Sabrazès).

La pathogénie de ces kystes reste obscure et, leur aspect clinique n'étant nullement caractéristique, les erreurs de diagnostic sont fréquentes. Sur 19 cas rassemblés, il n'a pu être fait que cinq fois. Malgré la longue évolution habituelle de ces tumeurs, il faut, étant donnée leur insensibilité aux rayons X, leur aspect histologique malin et la possibilité de généralisation, les enlever toutes les fois qu'il est possible.

ÉT. BERNARD.

Tuberculome bénin ou maladie de Besnier-Bœck-Schaumann.

La littérature nordique est particulièrement riche en relations de localisations diverses de lymphogranulomatose bénigne de Schanmann. ROALD OPSAHL (*Acta Medica Scandinavica*, vol. XCIX, fasc. 6, 1939, p. 511) rapporte le cas d'une femme de soixante ans, chez laquelle s'était développée peu à peu une sténose bronchique, et où l'on put faire un examen histologique de la tumeur, cause de la sténose, à l'aide du bronchoscope.

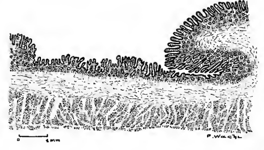
La tumeur siégeait à la bifurcation des bronches, obturant complètement la droite et une partie de la gauche. La coupe rappelle fortement l'aspect habituel d'une tuberculose, et quelques bacilles de Koch ont même pu y être décelés. Cependant, il n'existe ni cellules géantes, ni nécrose, et les nodules serrés de cellules épithélioïdes sont fort voisins des images décrites comme sarcoïdes de Bœck.

Cliniquement, la cuti-réaction était positive, et l'inoculation au cobaye de l'expectoration détermina une tuberculose. Il n'existe par ailleurs aucune adénopathie, ni aucune lésion des os, de la peau, ou des yeux. Un an après l'intervention, la malade est bien portante et a repris son travail comme porteuse de journaux.

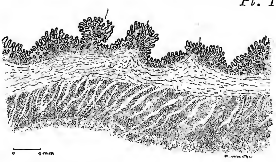
On connaît les discussions auxquelles a donné lieu l'étiologie de la maladie de Besnier-Bœck-Schauman n L'auteur estime qu'il est difficile de la considérer comme une véritable maladie de système, même s'il apparaît que les principaux éléments du système réticulo-endothélial sont attaqués de préférence ; il s'agirait plutôt d'une maladie générale avec une extension possible par voie sanguine. Rien ne s'opposerait plus dès lors à la considérer comme une maladie tuberculeuse, certains auteurs lui ayant donné le nom de « granulome tuberculoïde bénin ». Pour ces différentes raisons, Opsahl, tout en considérant qu'il s'agit, dans le cas de sa malade, d'un tuberculome bénin, ne l'élimine cependant pas du cadre de la maladie de Bœck-Schaumann.

M. POUMAILLOUX.

Le Gérant: Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.



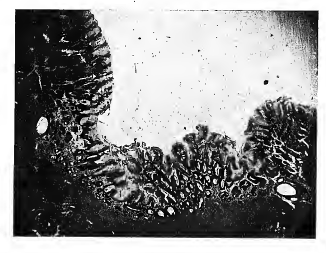
Ulcère gastrique de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène, très complètement épithélialisé, mais avec un type uniquement muqueux (fig. 1).



Ulcère gastrique de trois mois, traité par l'acénaphtène: la régénération est étendue ; l'épithélium est devenu très touffu et forme des glandes et de gros plis (fig. 2).



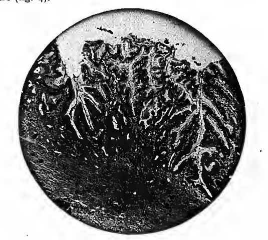
Ulcère gastrique de vingt et un jours, non traité. A droite de la microphotographie, épithélium plat sur un rang, au centre de l'ulcère (fig. 3).



Ulcère gastrique de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène (gros grossissement), montrant une régénération purement muqueuse, mais très luxuriante. On voit, aux deux extrémités, des kystes adénomateux limitant l'ulcère (fig. 4).



Ulcère gastrique témoin de vingt et un jours, non traité. Partie médiane de l'ulcère, avec une seule couche épithéliale rampante (fig. 5).



Ulcère gastrique de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène (gros grossissement) à très grosses doses ($0^{gr},10$ par kilogramme) (fig. 6).

ÉPITHÉLIALISATION D'ULCÈRES GASTRIQUES EXPÉRIMENTAUX PAR L'ACÉNAPHTÈNE

Microphotographies de Marguerite COQUOIN-CARNOT.



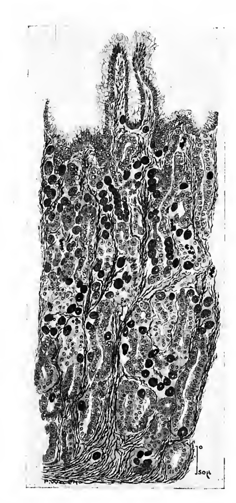
Ulcère gastrique de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène. A gauche, muqueuse normale ; à droite, muqueuse régénérée avec cryptes et glandes ; mais cellules uniquement muqueuses (fig. 7).



Ulcère de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène. Muqueuse régénérée de type uniquement muqueux. Fort grossissement (fig. 8).



Ulcère gastrique de vingt et un jours, traité par l'acénaphtène. Centre de l'ulcère ; fort grossissement. Régénération uniquement muqueuse (fig. 9).



Ulcère gastrique de trois mois, traité par l'acénaphtène. Centre de l'ulcère. Muqueuse régénérée avec glandes à cellules différenciées, principales et bordantes. Aspect se rapprochant de la normale (fig. 10).



Ulcère gastrique de trois mois, traité par l'acénaphtène. Centre de l'ulcère. Muqueuse régénérée avec glandes à cellules différenciées, principales et bordantes (fig. 11).

LES RÉPARATIONS DES PLAIES MUQUEUSES ET LES ACCÉLÉRANTS DE L'ÉPITHÉLIALISATION (1)

Application aux ulcères digestifs

PAR

le professeur Paul CARNOT.

Dans les dernières leçons de mon enseignement clinique, à l'Hôtel-Dieu, j'ai voulu résumer l'évolution de plusieurs grandes questions dont j'ai inauguré jadis l'étude et qui m'ont, à maintes reprises, préoccupé au cours de ma carrière.

Il y a quinze jours, j'étudiais plusieurs **tests de la sécrétion gastrique,** que j'ai proposés successivement :

L'*épreuve du repas fictif*, proposée en 1904, dérivée des expériences de Pawlow, permet surtout de chiffrer la valeur du suc d'appétit et d'apprécier numériquement l'anorexie ;

L'*épreuve de l'alcool*, proposée en 1906, provoque, par contact direct avec la muqueuse gastrique, un suc pur, facile à analyser chimiquement, et qui, parce que non mélangé à des aliments, contient presque tout son acide chlorhydrique à l'état libre. Cette épreuve a été reprise, depuis, par le Pr Ehrmann (de Berlin) et est souvent connue sous son nom. Elle est négative chez les éthyliques, devenus insensibles à de petites doses d'alcool.

Enfin, et surtout, l'*épreuve de l'histamine*, proposée en 1922 avec Koskovski et Libert, donne, après injection sous-cutanée, un suc pur, non dilué, très riche lui aussi en acide chlorhydrique libre, qui permet de mesurer la capacité sécrétoire d'une muqueuse gastrique ; elle a été, depuis, adoptée un peu partout, tant pour l'étude des hypercrinies de l'ulcus que pour celle des achylies par anorexie, par cancer ou par anémie biermérienne.

Il y a huit jours, je résumais, ici, la question de l'**opothérapie hépatique,** inaugurée avec Gilbert dès 1896, et ce me fut une dernière occasion d'évoquer la mémoire de mon bon Maître, en cet amphithéâtre Trousseau qui fut le sien et que je vais quitter à mon tour.

Je montrais que l'hépatothérapie, dérivée de nos travaux d'il y a quarante-trois ans, a tenu, et au delà, les espoirs que nous fondions sur elle :

Pour le *traitement des insuffisances hépatiques et des cirrhoses*, nos résultats n'ont guère été modifiés, résultats inconstants, certes, mais souvent très beaux, accroissant la diurèse, faisant parfois disparaître l'ascite, améliorant les tests de déficience du foie ;

Pour le *traitement du diabète*, nous avions préconisé, suivant les cas, les opothérapies hépatique et pancréatique qui nous avaient, l'une et l'autre, donné de beaux succès, et nous en avions même déduit, en 1900, une méthode d'opo-diagnostic.

Vingt ans après, la magnifique découverte canadienne de l'insuline donnait au pancréas un rôle prépondérant. Cependant nous pensons encore que l'insuline, fabriquée par les îlots pancréatiques, agit grâce au foie, auquel elle est directement transportée par la veine porte, où elle se fixe et se transforme : il y a donc lieu, selon nous, et plus que jamais, d'étudier synergiquement les effets de l'hépato-pancréas et de tâcher d'utiliser l'insuline fixée sur le foie.

Pour le *traitement des hémorragies et des anémies consécutives*, nos recherches de 1896, complétées en 1904 par celles de Perrin (de Nancy), élève de Gilbert, ont subi, vingt ans après, une extension considérable avec les travaux, si méthodiques et si précis, des Américains (de Whipple et de Minot notamment), qui ont transformé le pronostic de l'anémie biermérienne. Cependant, ici encore, il faut envisager ensemble un couple portal, gastro-hépatique : car les travaux, plus récents, de Castle ont montré que le principe anti-anémique est fabriqué par la muqueuse de l'estomac ; de là, il est porté au foie où il s'accumule et se transforme, et qu'on utilise peut-être avec les extraits hépatiques.

Les *traitements antitoxiques* par les extraits de foie comportent de nombreuses modalités. L'intoxication par les sels ammoniacaux, notamment, est combattue par le ferment uropoiétique du foie qui les transforme en urée ; Inversement, avec Laurent-Gérard et Mlle Moissonnier en 1919, nous avons étudié

(1) Leçon de clôture, 24 juin 1939, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

la transformation réciproque de l'urée en ammoniaque par l'uréase du soja qui désuréise complètement les animaux et les intoxique brutalement avec des convulsions généralisées. Récemment, Sato et l'École japonaise ont décrit une *hormone détoxicante du foie* ou *yakriton* en prenant pour test cette action des extraits hépatiques contre l'intoxication ammoniacale. Ils en préconisent l'emploi thérapeutique dans de nombreux cas cliniques.

Avec Gilbert, nous avions aussi étudié l'action des extraits de foie sur l'acide urique et nous les avions préconisés contre la goutte. Des expériences récentes, avec Roger Coquoin, au laboratoire de la Clinique, nous ont permis de préparer une *uricase hépatique* et de l'utiliser en injection locale pour obtenir la résorption des trophi goutteux.

Les extraits hépatiques contiennent encore bien d'autres ferments, tels que la *lipase hépatique* préconisée par Fiessinger.

Ils contiennent aussi des *vitamines*, venues avec l'alimentation, fixées et transformées au niveau du foie : dans le foie de poissons et dans l'huile de foie de morue se trouvent, notamment, des vitamines synthétisées par le plankton marin ingéré. Simonnet et Busson, au laboratoire de la Clinique, ont, de même, montré la fixation et la transformation, par le foie, du carotène en vitamine A.

Bref, le foie, organe d'accumulation, nous permet de capter, avec ses extraits, nombre de produits différents, les uns venus de la cellule hépatique elle-même, mais les autres issus des organes portaux couplés avec lui (pancréas, tube digestif, rate), les autres enfin introduits avec les aliments, animaux ou végétaux.

Malheureusement, aujourd'hui comme il y a quarante ans, la bio-chimie des extraits hépatiques est difficile et encore peu avancée. On n'a pu encore ni isoler ni synthétiser les nombreux principes différents qu'ils contiennent (comme on l'a fait, déjà, pour les extraits surrénaux, génitaux, thyroïdiens, avec l'adrénaline, le testostérone, la thyroxine), on ne connaît encore, chimiquement, ni l'insuline, ni le principe anti-anémique ni l'yakriton. Une transformation considérable est à prévoir, dans la précision de l'opothérapie hépatique, le jour où on en connaîtra les principes actifs et où nous serons dispensés d'utiliser en bloc les extraits totaux qui, cependant, donnent déjà de si beaux résultats thérapeutiques.

***

Aujourd'hui, pour mon dernier Cours, je voudrais résumer, dans son ensemble, une autre grande question qui m'a occupé pendant plus de quarante ans, celle des **réparations et régénérations d'organes,** celle notamment des **réparations de muqueuses,** que j'ai inaugurée avec mon maître Cornil en 1897, et que, aujourd'hui encore, j'étudie avec mon gendre et ma fille, M. et Mme Coquoin-Carnot, au laboratoire de la Clinique, à propos des accélérants chimiques de l'épithélialisation.

Mes travaux initiaux, avec Cornil, datent de l'heureux temps où j'étais son interne, à l'Hôtel-Dieu déjà : nous opérions, alors, nos chiens dans le grand laboratoire à colonnes du rez-de-chaussée, donnant sur la Seine, face à l'Hôtel de Ville, parfumé les matins de printemps par les senteurs du marché aux fleurs : c'est dans ce même laboratoire, devenu celui de la Clinique, que j'ai poursuivi, cette année encore, au soir de ma vie de recherches, les mêmes sujets qu'il y a quarante-deux ans...

La réparation des canaux et des cavités est particulièrement instructive parce que les cellules qui les tapissent sont robustes et, pour ainsi dire, rustiques, en sorte que leur culture et leur prolifération sont rapides et abondantes : on peut donc y suivre, chez l'homme et les animaux supérieurs, un important processus de régénération (qui est bien plus faible pour les cellules, différenciées et fragiles, des glandes viscérales).

Cette tendance à la réparation spontanée des plaies muqueuses est bien connue des physiologistes et des chirurgiens. Par exemple, Claude Bernard avait noté que, pour obtenir une fistule biliaire permanente sur la vésicule, il ne suffit pas d'interrompre l'excrétion intestinale de la bile par une ligature du cholédoque, ni même par sa simple section. Il faut encore en réséquer un segment : sans quoi, les deux bouts se rejoignent, s'anastomosent spontanément, et la continuité du canal se rétablit, ainsi que sa perméabilité.

Avec Cornil, nous avons maintes fois constaté la remarquable propriété réparatrice et la restitution fonctionnelle des organes creux,

même après des résections très larges portant sur l'uretère ou la vessie, sur les voies biliaires ou la vésicule, sur l'estomac ou l'intestin, sur les trompes utérines. Nous avons même pu, maintes fois, retourner complètement ces muqueuses en les éversant au dehors : cependant la cavité se reconstituait encore rapidement par adhérences aux organes voisins et à l'épiploon. Sur cette charpente nouvelle rampe alors et se multiplie l'épithélium de surface à partir des bords de l'ancienne muqueuse jusqu'à tapissement complet de la nouvelle poche.

Le processus est le même au niveau des différents organes creux : reconstitution initiale d'un bâtis de fortune, qui s'organise ensuite en tissu conjonctif et se vascularise ; puis épithélialisation progressive de la nouvelle paroi, à partir des bords, en direction centripète, jusqu'à tapissement intégral de la cavité régénérée.

Il y a, cependant, quelques différences suivant l'activité proliférative des divers épithéliums de revêtement.

C'est ainsi que les muqueuses biliaires sont très proliférantes et que la nouvelle paroi se tapisse rapidement avec une épithélialisation si vigoureuse qu'il se produit de nombreuses et fines arborisations dentritiques.

L'estomac se régénère aussi très vite, mais en simplifiant beaucoup sa muqueuse : elle prend, en effet, uniquement le type muqueux, les cellules à mucus (les plus vivaces et les moins fragiles), persistant seules dans des conditions médiocres. Beaucoup plus tard seulement, au delà du troisième mois, on voit apparaître à nouveau, sur la muqueuse régénérée, des cellules hautement différenciées, telles que les cellules principales et les cellules bordantes.

Quant à la trompe utérine, sa réparation est influencée par le cycle génital, et nous avions observé, avec Cornil, que, si normalement son épithélium ne s'accolle pas à lui-même et reconstitue un canal creux, après le rut il y a accolement de la muqueuse aux parties voisines, par un processus que nous avions comparé aux premiers temps de la placentation figurés par Mathias Duval. Mais ce n'est que bien longtemps après que j'ai compris la signification exacte de cet accolement « placentaire », après les travaux, relativement récents, sur la « nidification » de l'œuf, dirigée par les hormones lutéiniques.

Dans un travail ultérieur, en 1904, j'ai repris la question des *greffes de muqueuses*.

Nous avions constaté qu'au milieu de la nouvelle paroi régénérée (sur l'épiploon, par exemple) se greffent souvent, par décalque de l'ancienne paroi d'en face, des cellules épithéliales, centre nouveau de prolifération : cette greffe spontanée raccourcit d'autant la durée de l'épithélialisation.

Or ce processus spontané est facile à réaliser méthodiquement en greffant des parcelles de muqueuse sur la paroi nouvelle (comme on fait des greffes épidermiques au milieu de plaies cutanées). Il raccourcit notablement la réparation et pourrait être utilisé chirurgicalement.

D'autre part, en greffant une parcelle de muqueuse vésicale, biliaire, gastrique sur une séreuse (à la face péritonéale de l'intestin, par exemple), nous avons obtenu, très régulièrement, la formation de kystes et de polykystes. Nous avons expliqué ces ***adénomes kystiques*** par la curieuse propriété (bien connue des chirurgiens et qui guide leurs modes de suture) des épithéliums de revêtements muqueux de ne jamais adhérer à eux-mêmes ; ils doivent donc s'étaler en surface jusqu'à reconstitution d'une forme creuse.

Cette reproduction d'adénomes kystiques par greffes ou inclusions d'épithélium muqueux explique, selon nous, la genèse des kystes, tant du pancréas que du rein ou de l'ovaire, par prolifération, bénigne ou maligne, d'un épithélium de revêtement

Nous avions, d'ailleurs, très souvent observé, sur les bords anciens de nos plaies muqueuses, le développement d'un bouquet de petites cavités qui montre déjà le développement kystique par prolifération d'épithéliums dont la caractéristique morphologique est, précisément, de réaliser des cavités.

Nous en arrivons, maintenant, aux travaux que j'ai entrepris depuis 1898, à maintes étapes de ma vie scientifique, sur le ***problème thérapeutique des régénérations d'organes***, problème qui, aujourd'hui comme alors, m'apparaît capital : car, lorsqu'un organe est altéré par un processus morbide quelconque, il n'a de chances de récupérer son activité fonctionnelle que par une régénération, locale

ou diffuse, de ses éléments anatomiques.

Nos recherches sur les régénérations d'organes et sur les accélérants de ces régénérations ont utilisé nombre de techniques différentes.

C'est ainsi que nous avons étudié la régénération du sang après saignée et que nous avons montré l'apparition, alors, dans le sang et dans la moelle, de substances hémopoiétiques capables d'activer le processus de régénération sanguine. Le *sérum hémopoiétique* a, depuis, été utilisé, très largement, en thérapeutique.

Nous avons, de même, étudié les « néphropoiétines » qui se produisent après néphrectomie unilatérale, au moment où le rein restant s'hyperplasie de façon compensatrice.

C'est dans le même esprit que nous avons étudié le problème thérapeutique des réparations des canaux et des cavités, en utilisant les techniques que nous venons de rappeler.

Nos recherches principales ont eu pour base la *réparation d'ulcères gastriques expérimentaux*, faits chez le chien en abrasant aux ciseaux toute la muqueuse sur une étendue circulaire de 6 centimètres de diamètre : nous respectons les autres couches de la paroi gastrique, en sorte que l'épithélialisation et la réfection totale de la muqueuse s'effectuent sur les couches sous-muqueuse et musculaire conservées.

Dans ces conditions très précises, nous savons que, aussitôt après l'exérèse de la muqueuse, il se produit, par un processus défensif d'urgence, une rétraction et un froncement de l'ulcère, avec formation de plis radiés semblables à ceux que l'on voit dans les cicatrices d'ulcères humains : les dimensions sont ainsi diminuées de moitié environ, en sorte qu'il ne reste à épithélialiser qu'un ulcère rond de 3 centimètres de diamètre au lieu de 6.

Nous avons choisi, pour sacrifier nos animaux et examiner la vitesse de l'épithélialisation sous diverses influences thérapeutiques, le délai de trois semaines : à ce moment, l'ulcère est épithélialisé sur les deux tiers seulement de son diamètre, et il reste encore, au centre de l'ulcère, un tiers non encore épithélialisé.

Le processus est assez régulier pour qu'on puisse se rendre bien compte des influences, accélérantes ou retardantes :

C'est ainsi que nous avons étudié, en 1925, une série d'actions physiques (diathermie ; rayons X, rayons ultra-violets ; ionisation au zinc, au magnésium, à l'iode). Ces influences se sont montrées nettement retardantes sur la marche de l'épithélialisation des ulcères.

Nous avons étudié, d'autre part, nos substances cytopoiétiques obtenues avec des extraits de muqueuse en voie de régénération, qui ont nettement une action proliférative.

Des recherches symétriques, avec Terris, nous ont fait utiliser les « dermo-poïétines », obtenues par des extraits de peau plusieurs fois sacrifiée, pour favoriser l'épithélialisation des plaies cutanées et la prolifération des greffes.

Les *extraits embryonnaires*, dont nous avions le premier, dès 1898, indiqué l'action cytopoiétique et qui, depuis, ont permis à Carrel de rendre pratiques les cultures de tissus, par addition de jus d'embryon de poulet (nos cytopoiétines embryonnaires et les tréphones de Carrel sont, en réalité, bien voisines), se sont montrés nettement prolifératifs et épithélialisants, aussi bien au niveau des ulcères gastriques qu'au niveau des plaies cutanées : nous avons montré, à la Société de Biologie, en 1927, la très grande activité réparatrice de ces cytopoiétines embryonnaires sur les ulcères gastriques expérimentaux.

Cette année, avec mon chef de laboratoire Mme Marguerite Coquoin-Carnot, nous avons étudié systématiquement une série de corps que leur parenté avec les substances cancérigènes permet de croire épithélialisants (bien que nous n'ayons utilisé, en vue d'applications thérapeutiques ultérieures, que des corps reconnus non cancérigènes). Mon chef de laboratoire de chimie, R. Coquoin-Carnot, nous a fourni, à cet égard, une série de corps chimiques que nous sommes en train d'étudier. Nous ne parlerons, ici, que des résultats obtenus avec l'acénaphtène, publiés avec Marguerite Coquoin-Carnot, le 3 juin 1939 à la Société de Biologie.

Ce corps, peu toxique et non cancérigène, est utilisé en solution dans l'huile d'olive. Nous en badigeonnons les bords de l'ulcère au cours de l'opération. Nous donnons, ensuite, la solution huileuse par voie buccale, ce qui porte l'acénaphtène directement dans l'estomac au contact de l'ulcère à cicatriser. L'animal étant sacrifié après trois semaines, les coupes diamétrales de l'ulcère sont coupées, et les préparations microscopiques, comparées et mesurées au micromètre, comprenant,

entre les deux rebords de l'ancienne muqueuse, la totalité de l'ulcère dont on veut mesurer la vitesse d'épithélialisation (planches I et II).

Nous avons vu, par cette technique, un raccourcissement très important du temps d'épithélialisation.

Aux deux bouts de la préparation, les rebords de l'ancienne muqueuse apparaissent épaissis, riches en plis et en glandes, contenant en abondance non seulement des cellules muqueuses, mais aussi des cellules gastriques différenciées, principales et bordantes. Dans cette zone limite, on voit souvent des formations adénomateuses kystiques et polykystiques qui indiquent l'emplacement de l'ancienne muqueuse.

A partir de cette ancienne muqueuse, et symétriquement aux deux extrémités de la préparation, s'étale la nouvelle muqueuse régénérée ; celle-ci s'est reconstituée par glissement, puis avec de très nombreux plis et avec des glandes à mucus, très tassées, qui montrent l'intensité de la prolifération nouvelle. Or l'épaisseur de cette nouvelle muqueuse régénérée est beaucoup plus importante sur les pièces d'ulcères traités par l'acénaphtène que sur les témoins de même âge (5 à 6 dixièmes de millimètre au lieu de 3 sur les ulcères non traités) : c'est là un critère d'action très net.

Au fur et à mesure qu'on va vers le centre de l'ulcère, la réparation centripète, plus récente, est moins complète, et l'épaisseur de la muqueuse est moindre. Ici encore, grande différence :

sur les témoins, il n'y a encore qu'une couche de cellules, celles-ci étant aplaties et rampantes, à la pointe d'épithélialisation ; enfin, l'épithélialisation s'arrête ; le centre est entièrement dépourvu d'épithélium, sur un tiers environ de l'ulcère ;

sur les ulcères traités par l'acénaphtène au contraire, après trois semaines, l'épithélialisation est totale et, même au centre, l'épaisseur de la nouvelle muqueuse est considérable, avec ses plis et ses glandes.

Il y a donc une accélération, très importante, du processus d'épithélialisation par l'acénaphtène.

Nous remarquerons, cependant, que cette épithélialisation, même chez les sujets traités, est entièrement de type muqueux. Il y a uniquement des cellules et des glandes muqueuses, et l'on ne constate, après trois semaines, aucune cellule principale ni aucune cellule bordante dans la muqueuse régénérée. Autrement dit, il y a eu développement exclusif des cellules muqueuses, les plus vivaces, les moins fragiles, les moins différenciées fonctionnellement.

Pour voir apparaître les éléments différenciés de la muqueuse gastrique, on doit attendre beaucoup plus longtemps. On en voit apparaître, dans la nouvelle muqueuse, quelques rares spécimens après deux mois sur les ulcères traités. Mais c'est seulement sur les ulcères traités de trois mois que nous en voyons en grand nombre (aussi abondants que sur la muqueuse ancienne des bords, et avec les mêmes dispositions topographiques).

Or cette apparition des cellules principales et bordantes n'a été constatée après trois mois que sur les ulcères traités par l'acénaphtène. Il n'y en a pas encore trace chez les témoins non traités.

Avec l'épaisseur des bords et avec l'étendue de l'ulcère épithélialisé, l'apparition des cellules principales et bordantes est donc un troisième critère montrant l'effet accélérant de l'acénaphtène sur la régénération.

Telles sont nos expériences, déjà publiées, avec Mme Coquoin-Carnot.

Nous les avons appliquées pour hâter la cicatrisation thérapeutique des ulcères digestifs de la petite courbure, du duodénum, pour les ulcères variqueux, etc. Mais ces applications sont encore récentes et inédites, et nous n'en parlerons pas ici.

On voit combien prometteuses d'applications pratiques semblent ces recherches, sur le sujet des régénérations d'organes que nous poursuivons depuis quatre décades.

***

Arrivé au terme de cette dernière leçon, et avant de quitter la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé, tant pour les soins aux malades que pour l'enseignement aux élèves.

Voici, en effet, près de douze ans que j'ai eu le grand honneur et la douce émotion de remplacer, ici, mon maître Gilbert, qui venait de disparaître au moment même de prendre sa retraite, et qui, presque jusqu'au dernier

jour, luttant avec un stoïcisme admirable contre une souffrance injuste qu'il cachait à tous, avait voulu rester debout, à son poste, en remplissant glorieusement son rôle de grand Savant, de grand Professeur et de grand Médecin.

Je suis arrivé, de la Chaire de Thérapeutique et de l'hôpital Beaujon, dans cette illustre Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, avec le désir, filial, de continuer l'œuvre de mon Maître, de maintenir la cohésion de son École et de conserver, aussi haut que possible, à la Clinique de Gilbert, le prestige qu'il luiavait d donné.

Avant Gilbert, la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu avait été occupée, déjà, par d'autres Maîtres prestigieux. Son prédécesseur immédiat était Dieulafoy, à l'éloquence entraînante, qui, par ses magnifiques dons d'extériorisation, avait attiré, en cet amphithéâtre, tant d'admirateurs. Avant lui, Germain Sée, Béhier, Grisolle, Trousseau, Récamier avaient donné à la Chaire un grand éclat.

Mais c'est Trousseau, dont le souvenir et l'image s'imposent, même après un siècle, dans l'histoire de la Clinique de l'Hôtel-Dieu, à tel point que, pour tous, elle est restée celle de Trousseau, de Dieulafoy et de Gilbert...

Ces souvenirs étaient bien faits pour m'intimider lorsque, le 12 novembre 1927, j'ai fait, ici, mon premier cours en rappelant la gloire de l'Hôtel-Dieu et celle de mes prédécesseurs.

Je vois aujourd'hui, me faisant cortège, des amis bien chers qui, déjà, avaient assisté à ma première leçon dans cet amphithéâtre. Certains même avaient assisté à ma première leçon du cours de Thérapeutique, faite en 1919, au lendemain de la guerre, en uniforme (car je n'étais pas encore démobilisé).

Bien d'autres amis, très chers, Josué, Louis Fournier, Gardin, Terris, Jacques Dumont, aussi, ont disparu, auxquels j'adresse ici un souvenir ému.

J'exprime, en cette fin de carrière comme je l'avais fait à ses débuts, ma gratitude infinie à mes Maîtres successifs : à Charles Féré, si original expérimentateur ; à Cornil et à Gilbert, dont je viens de longuement parler dans cette leçon, et qui ont, si puissamment, marqué sur moi leur empreinte ; à Charles Bouchard, savant génial dont j'ai été, jadis, le préparateur ; à Netter, qui, pour tant d'entre nous, représentait l'idéal du médecin savant et bon, et qui est mort brusquement, dans cet Amphithéâtre où nous sommes, quelques instants après y avoir défendu ses idées au milieu des acclamations qui montaient vers lui...

N'ayant pu remplir ma tâche que grâce au zèle et au dévouement de mes collaborateurs, je veux, cordialement, les remercier aujourd'hui.

Je remercie, d'abord, mon personnel de l'hôpital et du laboratoire, mes Garçons, mes Infirmières, mes Laborantines, mes Surveillantes, si dévoués à nos malades, si dévoués aussi (et depuis si longtemps !) au patron qui leur en garde une affectueuse gratitude : n'en est-il pas dont le dévouement, sans bornes, m'accompagne depuis Beaujon et, même, depuis Tenon ?

Je remercie mes Internes et anciens Internes, devenus ensuite mes Chefs de clinique, qui, avec l'ardeur de la jeunesse, ont toujours prodigué leurs soins compatissants aux malades et leur enseignement fraternel aux stagiaires. Telle est la belle tradition de notre Internat : si l'on me sait peu fanatique des modes de sélection par nos Concours (qui donnent trop de place à la mémoire et au psittacisme, aux dépens de qualités plus originales et plus vigoureuses), par contre on sait aussi combien j'admire l'école d'enseignement mutuel qu'est l'Internat, où, les malades éduquent nuit et jour l'Interne, où celui-ci éduque à son tour le Chef qu'il rajeunit, mais où, en échange, celui-ci le mûrit de toute son expérience accumulée : le tout en une affection réciproque, quasi filiale et paternelle.

Je dois beaucoup aussi à mes Externes. Je les ai recrutés, chaque année, parmi mes stagiaires, non pas à la faveur, mais au rang d'externat, ne voulant pas choisir entre mes enfants. De ce système (que je suis seul à pratiquer) j'ai eu des résultats excellents : mes Externes ainsi sélectionnés ont été, dans le Service, parfaits de travail et d'entrain : ils sont presque tous arrivés à l'Internat, et c'est parmi eux que j'ai recruté mes collaborateurs les plus laborieux : tant il est vrai que la suprême habileté, pour un Chef, est d'être juste...

Je remercie aussi mes Stagiaires, particulièrement mes tout jeunes Stagiaires de première année, confiés, dès leurs débuts, aux Cliniques de la Faculté, et dont deux cents passent ici chaque année. On a dit, un peu partout (et surtout à l'Étranger, où la clinique est moins considérée qu'en France) qu'il est absurde d'envoyer à l'hôpital des élèves de première année alors qu'ils n'ont encore à offrir que leur enthousiasme et leur bonne volonté ; qu'il est non moins absurde de charger les

Professeurs de Clinique de les éduquer, alors qu'ils devraient surtout se consacrer à un enseignement supérieur. Je ne suis pas de cet avis, et en connaissance de cause. Mettre, dès le début, le jeune étudiant au contact du malade, c'est lui montrer, de suite, la grandeur et les misères de la profession qu'il veut embrasser ; c'est lui donner, d'emblée, des habitudes cliniques dont il se souviendra toute sa vie : les malades que nous nous rappelons avec le plus d'intensité ne sont-ils pas les premiers qu'il nous a été donné d'observer et d'interroger ?

Pour le Chef, j'estime qu'il apprend beaucoup, lui aussi, par l'éducation des jeunes. C'est un de ses devoirs les plus attachants que de mettre les néophytes sur la bonne voie, en leur donnant des habitudes d'esprit et de cœur qu'ils garderont.

Au surplus, l'élevage des nourrissons (celui des pupes dans les fourmilières et les ruches) n'est-il pas une fonction essentielle des Sociétés, dont dépend leur avenir ? Par surcroît, ce rôle de père nourricier m'a donné de vives satisfactions et je remercie mes jeunes élèves d'avoir entouré ma vieillesse de leur ardente affection...

Mais une Clinique de la Faculté (celle surtout des Trousseau, des Dieulafoy et des Gilbert) doit aussi servir aux étudiants et aux docteurs qui veulent se perfectionner et se spécialiser.

C'est ce qui a été fait, ici, grâce à la Policlinique gastro-entérologique, avec Caroli, Bouttier, Libert, Friedel, Coury, aux séances de radioscopie digestive de Lagarenne, de Dioclès, aux présentations de malades du mardi et aux cours du samedi. Un enseignement spécial de gastro-entérologie a été fait le soir à 18 heures, destiné surtout aux internes et aux externes qui ne sont pas libres le matin, par Rachet, et par Caroli.

Au laboratoire de la Clinique, avec l'aide d'Henri Bénard, une grande activité a régné dans les diverses branches, grâce à Lavergne pour la Bactériologie, à Mlle Tissier pour l'anatomie pathologique, à Deval pour la biochimie ; les laboratoires de recherches confiés à Dognon pour la Biophysique, à Raoul May pour la Biologie cellulaire, à Cachera, à Gayet, à Merklen, à Simonnet à R. et M. Coquoin pour la physiologie pathologique, ont donné essort à de très intéressants travaux, dont je veux, ici féliciter les auteurs.

En septembre-octobre, nous avions (surtout pour les Étrangers), des cours de vacances de Gastro-Entéro-Hépatologie qui, toujours très suivis, ont continué la tradition créée, à la Clinique, par Gilbert et par Villaret.

Pour les Praticiens de la ville, nous avons inauguré depuis douze ans, du jour de l'an à la Pentecôte, des Réunions du Dimanche où des questions d'actualité ont été exposées régulièrement par les Chefs de service de l'Hôtel-Dieu et par mes anciens élèves devenus médecins des hôpitaux.

Enfin, pour nos Confrères des plus lointaines Régions de France, qui, isolés au fond de leur province, regrettent leur manque de contact et d'informations médicales, nous avons (grâce à mon ancien interne Godlewski, qui en a eu l'initiative et en a assuré le succès) créé l'Assemblée Française de Médecine Générale, qui, tous les deux mois, depuis sept ans déjà, se réunit le dimanche matin à l'amphithéâtre Trousseau pour la discussion de questions d'actualité mises successivement à l'ordre du jour. A ces réunions des Assises, les médecins, même les plus humbles, les plus isolés, échangent leurs idées entre eux et avec les Maîtres de nos hôpitaux ; des membres éminents de la Faculté et de l'Académie de médecine ont la joie, qu'ils ne dissimulent pas, de retrouver leurs anciens élèves ; essaimés dans toutes les Régions de France ; et ceux-ci nous apportent souvent des trésors d'observation clinique et d'expérience. Le tout sur le pied de la plus franche égalité, en une liberté et une fraternité qui donnent à nos réunions un très grand charme, dans une émouvante ambiance d'affectueuse camaraderie.

A l'ombre de cette chaire, comme à celle de la chaire de Thérapeutique, nous avons aussi continué, grâce au dévouement de Gerst, les V. E. M. de Landouzy et Carron de la Carrière, avec Rathery, avec Harvier, jusqu'au moment où nous les avons confiés à Villaret, pour faire connaître aux médecins français et étrangers, les magnifiques ressources hydro-climatiques de la France.

J'ai voulu retracer, avant mon départ, la vie ardente de la Clinique de l'Hôtel-Dieu, telle qu'elle s'est déroulée ici depuis douze ans.

Toutes ces organisations, je les remets, avec confiance, entre les mains de celui à qui je passe le flambeau, le professeur Noël Fiessinger. J'ai la grande joie de l'avoir ici pour successeur, après l'avoir eu jadis pour interne à l'hôpital Broussais : je n'en ai jamais eu de plus ardent ni de plus enthousiaste, et j'avais

alors, déjà, prévu son avenir. Il a atteint, maintenant, la pleine Maîtrise, et celle-ci augmente encore chaque jour...

***

C'est sur ce rappel de ce qui s'est fait pendant mon passage de douze ans à la Clinique de l'Hotel-Dieu que je terminerai ma vie professorale et hospitalière.

J'ai eu la chance de la mener jusqu'au terme prévu et j'ai une vive gratitude à ceux qui m'ont permis de rester dans ma Chaire, sans raccourcissement de la limite d'âge. Mais il est bon que chaque génération ait sa place : j'ai même, aussi, la chance, en m'en allant, de céder ma chaire de l'Hôtel-Dieu à Noël Fiessinger, ma robe rouge de professeur à Henri Bénard, ma toque d'agrégé à Bariéty et Cachera.

J'ai eu la chance de vivre intensément à une époque prodigieuse, la plus pleine et la plus active qu'ait jamais connue aucune génération humaine. Nous avons assisté à d'extraordinaires révolutions, celle de l'Épopée pastorienne, celle de l'Épopée physico-chimico-biologique ; nous avons aussi inauguré l'auto, l'avion, le cinéma, le téléphone, la T. S. F.

Toutes ces transformation vécues par notre génération, et auxquelles ont tant contribué les médecins, ont été si prodigieuses qu'elles pourraient donner à l'animalcule que nous sommes, tout perdu qu'il soit dans l'immense Espace, un grand orgueil du génie de l'homme.

Hélas ! nous avons aussi éprouvé sa misère...

Nous avons vécu la plus atroce des guerres et, nous autres médecins, nous avons encore le cauchemar de ses horreurs, qui, par la folie des hommes, risquent de recommencer...

Nous avons aussi, nous autres médecins, assisté, parfois impuissants, bien des détresses humaines, injustes et cruelles, qu'une Société mieux faite pourrait éviter...

N'est-ce pas le destin admirable du Médecin de faire effort, chaque jour, pour la grandeur de l'homme et contre sa misère ?

Puis, après une journée de dur, mais utile labeur, vient le soir, calme et serein, dans l'apaisement du devoir accompli, illuminé par la douce affection et la persévérante continuité d'une grande Famille et de Disciples dévoués...

La nuit tombe... Mais qu'importe ! si l'on a rempli sa tâche et fait tout ce que l'on pouvait...

COMPARAISON DE L'ACTION SPASMOLYTIQUE DE L'ATROPINE, DE LA PAPAVÉRINE ET D'UN ESTER D'AMINO-ALCOOL SYNTHÉTIQUE :

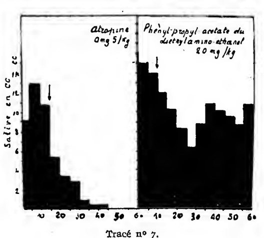
α-PHÉNYL-VALÉRATE DU DIÉTHYL-AMINO-ÉTHANOL (1)

PAR

B.-N. HALPERN

III. **Action sur la pupille.** — On sait que l'instillation de sulfate d'atropine dans le sac palpébral du chat produit une très forte mydriase à la concentration 1 p. 100 000. Nous avons comparé au pouvoir mydriatique de l'atropine celui de l'ester synthétique. Nos résultats sont consignés dans le tableau n° 3.

Ces données nous permettent de conclure que l'action mydriatique de l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol est au moins



Tracé n° 7.

Comparaison d'action de 0 mg. 5/kg. de sulfate d'atropine et 20 mg./kg. de chlorhydrate d'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol sur la sécrétion salivaire.

5 000 fois moins marquée que celle de l'atropine.

IV. **Action sur la sécrétion salivaire.** — Les pharmacologistes et les cliniciens connaissent le pouvoir inhibiteur puissant de l'atropine sur la sécrétion salivaire.

Utilisant la technique de V. Issekutz, nous avons recherché l'effet que produit sur la sécrétion l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-

(1) Voy. *Paris médical*, n° 52, 1938.

TABLEAU III

Pouvoir mydriatique comparé de l'atropine et de l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol.

NOM DU CORPS	CONCENTRATION de la solution.	EFFET mydriatique.	DURÉE de la mydriase.	REMARQUES
Atropine (sulfate)	1/100 000	++++	Plusieurs heures.	
α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	1/100	+	1 heure environ.	Légère anesthésie locale.
α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	5/100	++	2 heures environ.	

éthanol, comparativement à l'atropine. Le graphique n° 7 donne les résultats d'une de nos expériences.

On peut en déduire que $0^{mgr},5$ d'atropine agit bien plus fortement sur la sécrétion salivaire que 20 milligrammes d'ester d'amino-alcool synthétique.

V. **Discussion des résultats.** — Nous avons rapporté ici les caractères pharmacologiques essentiels d'un ester d'amino-alcool, l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol, composé synthétique doué de propriétés spasmolytiques. Pour faire ressortir ses caractéristiques, nous l'avons comparé avec deux principaux antispasmodiques naturels : l'atropine et la papavérine. Nous venons de voir — et c'est ce que nous avons cherché à souligner dans notre exposé — que l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol jouit à la fois des propriétés parasympathicolytiques de l'atropine et de l'action inhibitrice sur la fibre musculaire lisse de la papavérine.

Il convient d'insister encore sur un autre fait : l'activité de l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol sur les divers éléments du système nerveux parasympathique est très inégale. Ceci ressort avec toute évidence des chiffres rapportés dans le tableau n° 4.

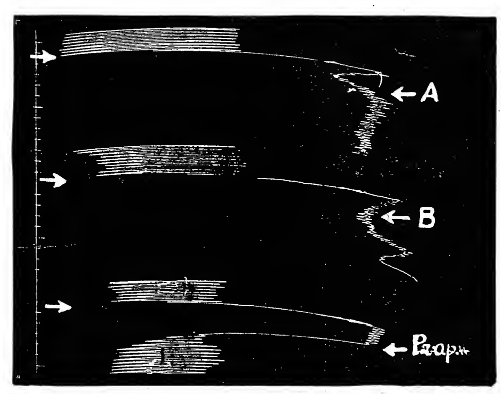
L'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol constitue donc un exemple de cette action dissociée sur les divers éléments du parasympathique, que R. Hazard (7) a signalée à propos de différents dérivés du tropanol. Nous partageons avec cet auteur l'opinion qu'il existe, à côté des « paralysants généraux » (type atropine) de tous les éléments parasympathiques, des composés à action parasympathique dissociée et élective.

Alors que l'action spasmolytique musculotrope de l'atropine et de ses dérivés est insignifiante, celle de certains spasmolytiques synthétiques du type de phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol devient importante.

TABLEAU IV

NOM DU PRODUIT	DOSE supprimant le spasme de l'intestin isolé provoqué par l'acétylcholine.	DOSE supprimant le spasme de la vessie isolée provoqué par la pilocarpine.	DOSE supprimant la sécrétion salivaire provoquée par la pilocarpine.	DOSE annulant l'effet de l'acétylcholine sur le cœur isolé de grenouille.	DOSE mydriatique sur la pupille du chat.
Sulfate d'atropine	$0^{mg},03$	1	$0^{mg},5$	$1/10^7$	1/100 000
Chlorhydrate d'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	$0^{mg},07$	5	> 20	$2/10^5$	5/100
Rapport d'activité entre l'atropine et l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	1 : 2	1 : 5	< 1 : 40	1 : 200	1 : 5 000

L'action spasmolytique du composé synthétique s'exerce *in vivo* lorsqu'il est administré à l'animal entier, comme nous avons pu le vérifier par l'enregistrement des organes *in situ* et la méthode radiologique. Son action est, dans ces conditions, de moindre durée que celle des alcaloïdes. Cette constatation indique que la destruction du composé synthétique



Tracé n° 8.

Intestin isolé du lapin.
En ➛, addition de 0 mg. 02 de bromure d'acétylcholine;
En A, addition de 100 mg. d'α-phényl-valérate de soude;
En B, addition de 100 mg. de diéthyl-amino-éthanol, et en « Prop. » addition de 0 mg. 1 d'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol.

par l'organisme semble plus aisée et qu'il n'existe pas d'accumulation.

A quoi est due l'action spasmolytique des esters d'amino-alcool ? Pour répondre à cette question, nous avons étudié l'action antispasmodique de ses deux composants : de l'acide phényl-propylacétique et du diéthyl-amino-éthanol.

Le tracé n° 8 montre que, lorsqu'on produit un spasme de l'organe par l'acétylcholine, l'addition ultérieure de 100 milligrammes d'α-phényl-valérate de soude ne produit pas le moindre relâchement du spasme, pas plus d'ailleurs que l'addition de 100 milligrammes de diéthyl-amino-éthanol. Mais il suffit d'ajouter, comme le montre très explicitement le graphique, 0mgr,1 de l'ester, c'est-à-dire un millième de la dose inefficace de ses constituants, pour obtenir un relâchement complet et immédiat. Il se passe avec cette série de corps ce que l'on observe avec l'atropine. Buchheim (1) a, en effet, montré, et le fait est aujourd'hui classique, que ni l'acide tropique (sel sodique), ni l'atropine (chlorhydrate) n'ont les propriétés de l'ester : l'atropine. C'est donc dans les deux cas la fonction ester d'amino-alcool qui est le support des propriétés pharmacodynamiques.

Existe-t-il une relation entre l'activité spasmolytique d'une substance et son pouvoir d'abaisser la tension superficielle ? C'est l'hypothèse qui a été émise par V. Issekutz, Leinzinger et V. Issekutz Jr (11) lors de leurs recherches sur les succédanés synthétiques de la papavérine.

Nous avons étudié, au cours de nos recherches sur le mécanisme de l'action spasmolytique de l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol, son pouvoir tensio-négatif en comparaison avec celui de la papavérine, de l'atropine, de l'α-phényl-valérate de sodium. Ces recherches, effectuées par la méthode stalagmométrique au moyen de l'appareil de Traube, nous ont donné les résultats rapportés dans le tableau ci-dessous.

Du point de vue pharmacologique, le spasmolytique synthétique présente cette particularité de jouir à la fois des propriétés neurotropes de l'atropine et des propriétés musculotropes de la papavérine.

L'action de l'ester synthétique sur les terminaisons nerveuses du système parasympathique est dissociée et élective : à peine 2-3 fois moins efficace que l'atropine sur le spasme acétylcholinique de l'intestin, il est au moins 200 fois moins actif sur le cœur et presque 5 000 fois moins mydriatique que l'alcaloïde de la belladone. L'action sur la sécrétion salivaire de l'ester synthétique est également insignifiante par rapport à celle de l'atropine.

TABLEAU V

SUBSTANCE	CONCENTRATION p. 100.	TENSION superficielle en cm./dyn.	REMARQUE
Eau distillée	»	72,6	Température 21°.
α-phényl-valérate de soude	1	65,6	»
Chlorhydrate de papavérine	0,97	69,7	»
Sulfate d'atropine	1	75,1	»
Chlorhydrate d'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	1	64	»
Chlorhydrate d'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol	2	59	»

Que conclure de ces résultats ? Il est évident que l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol exerce un pouvoir tensio-négatif aussi marqué que celui de la papavérine. Mais comment expliquer alors le fait que l'α-phényl-valérate de soude, aussi tensio-négatif que l'ester, est cependant dépourvu de toute propriété spasmolytique? Comment expliquer encore l'action spasmolytique de l'atropine qui n'exerce aucun effet sur la tension superficielle ?

Il semble bien que les divers spasmolytiques n'agissent pas par le même mécanisme. Si l'action de certains d'entre eux s'apparente aux effets narcotiques pour lesquels interviennent les lois de Traube sur la tension superficielle, il faut admettre qu'il existe d'autres substances qui agissent par un mécanisme tout différent.

Conclusions. — Nous trouvons dans l'α-phényl-valérate du diéthyl-amino-éthanol, ester d'amino-alcool synthétique, un corps dont la toxicité est bien inférieure à celle des antispasmodiques naturels tels que l'atropine et la papavérine.

Le démembrement de la molécule nous a permis de conclure que la fonction ester d'amino-alcool représente le substratum des propriétés spasmolytiques.

Bibliographie.

1. BUCHHEIM, Ueber die pharmakologische Gruppe des Atropins (*Arch. Exp. Path. und Pharmak.*, V. 463, 1876).
2. K. FROMHERZ, Die parasympathisch-hemmenden Nervenwirkungen atropinartiggebauter Verbindungen (*Arch. Exp. Path. und. Pharmak.*, CLXXIII, 86, 1933).
3. K. FROMHERZ, Ueber die Mechanismen spasmolytischer Wirkungen (*Klin. Woch.*, 6, 1934).
4. K. FROMHERZ, Atropine and Syntropan. A comparative study (*Journ. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, LX, 1, 1937).
5. B.-N. HALPERN, Sur quelques propriétés pharmacodynamiques d'un nouvel ester d'amino-alcool

synthétique : le phényl-propylacétate du diéthylamino-éthanol (*C. R. Soc. biol.*, CXXVI, 678, 1937).

6. B.-N. Halpern, Recherches sur des esters d'amino-alcools doués de propriétés spasmolytiques (*Arch. internat. pharmacodynamie et thérapie*, LIX, p. 149-195, 1938).
7. R. Hazard, Action dissociée exercée sur certains éléments du parasympathique par quelques dérivés du tropanol (*Arch. intern. pharmac. et thér.*, XLI, 124, 1931).
8. E. Hesse et G. Zimmermann, Zur Wertbestimmung magen-und darmlähmender Mittel (*Klin. Woch.*, 1986, 1933).
9. B.-B. Issekutz, M. Leinzinger et Z. Dirner, Ueber die Wirkung der synthetischer Papaverinderivate I (*Arch. Exp. Path. und Pharmak.*, CLXIV, 158, 1932).
10. B.-V. Issekutz, A. Nyary et E. Boh, Ueber die Wirkung der synthetischer Papaverinderivate II (*Ibid.*, p. 173).
11. B.-V. Issekutz, Leinzinger et B.-V. Issekutz jr, Oberflächen aktivität une spasmolytische Wirkungen (*Arch. exp. Path. und Pharmak.*, CLXXVI, 8, 1934).
12. B.-V. Issekutz, Ueber die Wirkung der Tropeine und ihrer quaternären Ammoniumbasen (*Zeit. Exp. Path. Pharmak.*, XIX, 99, 1918).
13. J.-R. Johnson et S.-R.-M. Reynolds, A Pharmacological study of a uew drug : Diphenylacetyldiethylaminoetha nol ester-hydrochloride (*Journ. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, LIX, 365, 1937).
14. Kreitmair, Einige pharmakologische Eigenschaften der Pseudotropin benzilsaureesters (*Klin. Woch.*, 637, 1936).
15. R. Meier, Trasentin (*Klin. Woch.*, 1423, 1936).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Agranulocytose mortelle après administration de sulfanilamide.

Malgré le large emploi fait actuellement des dérivés sulfamidés, les accidents restent exceptionnels. Ils ne sauraient cependant être niés. C'est ainsi que H.-A. Shecket et A.-E Price (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 4 m rs 1939) ont retrouvé dans la littérature 9 cas d'agranulocytose mortelle et en rapportent un dixi n e. Dans tous ces cas, la dose de sulfanilamide atteignait 35 à 65 grammes, avec une dose moyenne de 50 grammes ; le temps pendant lequel le médicament avait été administré atteignait de quinze à trente jours, avec un temps moyen de vingt-sept jours. Il s'agissait donc toujours d'une thérapeutique prolongée, et les auteurs conseillent, en cas d'échec ou de résultat douteux, de ne jamais dépasser quatre à sept jours de traitement. L'étude anatomique montrait une granulopénie toxique typique avec arrêt de la maturation des cellules jeunes de la série myéloïde ; en outre l'ictère, l'hémosidérose spléno-hépatique et médullaire font supposer l'existence d'une anémie hémolytique d'origine également toxique ; les auteurs ne pensent pas que l'idiosyncrasie puisse être retenue. D'ailleurs, dans tous les cas existaient des symptômes toxiques prémonitoires : éruptions cutanées, ictère, hyperthermie, chute graduelle du chiffre des globules rouges et de l'hémoglobine, élévation ou chute rapide du chiffre des globules blancs, qui auraient dû faire cesser la médication. Peut-être une étude hématologique suivie aurait-elle pu faire éviter les accidents ; cependant les auteurs font remarquer ce fait bien troublant que dans 6 cas, dont le leur, l'examen hématologique s'était montré absolument normal au moment de la cessation du médicament, les accidents n'étant apparus qu'un à quatre jours après. C'est dire la prudence avec laquelle il faut administrer ces produits cependant irremplaçables ; une surveillance immédiate très stricte est indispensable, avec arrêt de la médication au moindre symptôme toxique ; il faudra éviter, même en l'absence apparente de tels symptômes, les doses trop élevées et surtout trop prolongées. Les auteurs préconisent même de soigner seulement les malades en maison de santé et demandent que la législation interdise l'emploi de ces composés en dehors d'une prescription médicale.

Jean Lereboullet.

Le traitement de la méningite pneumococcique par la sulfanilamide.

L'étude que publient A.-E. Price et G.-B. Myers (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 18 mars 1939) porte sur 115 cas de pneumonie à pneumocoques traités par des doses uniformes de sulfanilamide, et qui alternent avec 40 cas traités par le sérum et 94 cas témoins. Les résultats sont analysés aux points de vue du type du pneumocoque, de l'âge moyen des malades, de la durée de la pneumonie avant le traitement, de la durée de la convalescence, de l'hémoculture, de la formule sanguine initiale, de la durée après le début du traitement, des maladies associées et des complications. La mortalité a été de 15,7 p. 100 pour le groupe traité par les sulfamidés et de 30,8 p. 100 pour les témoins. La mortalité, pour 57 malades des types I, II, V, VII et VIII traités par les sulfamidés, a été de 10,5 p. 100, tandis qu'elle était de 27,5 p. 100 pour 40 malades traités par le sérum. Sur 21 malades avec bactériémie pneumococcique traités par les sulfamidés, 7 moururent ; sur 12 traités par le sérum, 6 moururent ; sur 15 témoins, 13 moururent. La manifestation toxique la plus importante a été l'anémie. Chez 5,2 p. 100 des malades traités par la sulfanilamide, une anémie hémolytique sévère et, dans 18,2 p. 100 des cas, une anémie modérée se développèrent.

Jean Lereboullet.

Le Gérant : Dr André ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France. à l'Imprimerie Crété. Corbeil.

LES FONCTIONS RÉNALES DANS L'ANÉMIE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

PAR

Robert JUNET et François SCICLOUNOFF

(Travail de la Clinique médicale de l'Université de Genève. Directeur : prof. M. Roch.)

Selon les données de la physiologie expérimentale, le rein est l'un des organes dont le fonctionnement exige la plus forte consommation d'oxygène: deux fois et demie plus que le myocarde, d'après Barcroft et Brodie. Opérant sur des reins perfusés, par une solution de Ringer, Cullis obtient une diurèse huit fois plus abondante lorsque cette solution est saturée d'oxygène. D'après ces données expérimentales, on doit admettre que toute affection s'accompagnant d'anoxémie doit retentir profondément sur le fonctionnement du rein puisque ce dernier se trouve alors partiellement privé d'un élément qu'il consomme en si grande quantité.

Sur la base de cette hypothèse de travail, quelques cliniciens se sont attaqués à l'étude des fonctions rénales chez les anémiques. Les recherches ont eu pour objet tantôt des cas d'anémie de Biermer, avec son syndrome humoral si particulier, tantôt des cas d'anémies secondaires d'origines diverses. Parmi les principaux travaux cliniques consacrés à ce sujet, nous pouvons citer en suivant l'ordre chronologique ceux de Koranyi et Kovacs (1898), de Kahn et Barsky (1919), d'Essen et Porges (1922), de Meulengracht, Iversen et Nakazawa (1928), de Cionini (1932).

Tout récemment, Fouts et Helmer ont étudié le comportement de la fonction uréo-sécrétoire chez les biermériens au moyen de l'épreuve de Van Slyke.

Dans un rapport au II[e] Congrès de l'insuffisance rénale à Évian (1938), M. Roch, E. Martin et l'un de nous avons exposé les résultats de recherches cliniques basées sur les principales épreuves fonctionnelles utilisées à l'heure actuelle. Les auteurs avaient commenté quelques faits expérimentaux destinés à compléter les données de l'observation clinique.

Dans ce travail, nous nous proposons d'exposer les résultats d'expériences plus complètes effectuées sur l'animal.

Techniques des expériences.

Opérant chez le lapin, nous avons provoqué chez cet animal un état d'anémie intense en le soumettant à des saignées quotidiennes. L'avantage de cette méthode réside principalement dans le fait qu'elle permet, à condition de suivre régulièrement le taux des globules et celui de l'hémoglobine, d'obtenir facilement le degré d'anémie désiré avec le minimum d'altérations organiques. En effet, si, comme l'indiquent Binet et Strumza dans leur travail sur l'anémie expérimentale du chien, on a soin de ne pas prélever en une fois plus de 1 à 1,5 p. 100 du poids du corps, on est en droit « d'attribuer au seul appauvrissement sanguin les modifications observées ». Voici quelques chiffres qui indiquent le taux d'anémie obtenu dans quelques cas.

TABLEAU I.

	TAUX DE DÉPART		ANÉMIE MAXIMA		A LA FIN DE LA PÉRIODE D'OBSERVATION	
	Globules rouges.	Hémoglobine p. 100.	Globules rouges.	Hémoglobine p. 100.	Globules rouges.	Hémoglobine p. 100.
♀ P.	3 760 000	64	2 040 000	31	4 863 000	65
♂ A.	5 800 000	76	2 450 000	36	4 830 000	83
♂ E.	5 800 000	81	2 600 000	44	4 900 000	85
♀ L.	5 300 000	64	1 945 000	30	3 702 000	60

(L'hémoglobine est dosée au moyen de l'hémoglobinomètre de Sahli.)

Les quelques exemples de ce tableau montrent qu'on obtient facilement une réduction

de 50 p. 100 du taux des globules et de l'hémoglobine.

La méthode des saignées répétées présente aussi quelques inconvénients. La régénération du sang étant rapide, l'état anémique ne se maintient à un taux très bas que pour une période assez brève de cinq à six jours, de sorte que, chez quelques-uns de nos animaux, nous avons dû refaire une ou deux saignées pour pouvoir maintenir l'anémie suffisamment longtemps au taux nécessaire à nos observations.

Il faut tenir compte aussi des troubles humoraux dus à la soustraction de sang total que constitue la saignée elle-même. En plus des globules, cette dernière enlève à l'organisme des quantités appréciables d'eau, d'albumine et de substances dissoutes. Cela constitue une cause d'erreur qui ne doit pas être surestimée car, d'après nos constatations, la plupart des modifications humorales observées sont stables et persistent bien au delà de la période des saignées, aussi longtemps que l'anémie n'est pas corrigée. De même, en clinique, on voit dans une forte proportion des cas persister assez longtemps des anémies secondaires consécutives à des hémorragies internes qui équivalent à des soustractions répétées de sang total.

Dans une étude des fonctions rénales basée sur des examens répétés, à des moments différents, il est indispensable que le régime soit aussi constant que possible dans sa teneur en eau et en chlorures. Nous avons pensé bien faire en donnant des aliments secs tels que son, flocons d'avoine, foin, une certaine variété étant nécessaire si l'on ne veut pas lasser l'appétit de l'animal. Ce régime sec est corrigé par une ration quotidienne de 200 centimètres cubes d'eau que le lapin a généralement bue dans sa totalité. Lorsque tel n'était pas le cas, nous avons soigneusement noté la valeur du résidu. Avec ce régime, la diurèse est assez régulière dans des conditions normales ; tout au plus observe-t-on de temps à autre un seul jour, jamais plus, sans diurèse.

Au cours d'autres recherches pratiquées chez le même animal, nous avons pu nous rendre compte qu'un régime de légumes frais, sans adjonction d'eau de boisson, donne une diurèse de 200 à 300 centimètres cubes par jour, donc trois à quatre fois plus abondante que celle que nous obtenons avec notre régime constant. Cette grande différence s'explique par la voracité du lapin à l'égard des légumes frais et par la forte teneur de ceux-ci en eau et en sels minéraux diurétiques (potassium). Nous avons renoncé à ce régime plus naturel que le nôtre en raison des difficultés que nous aurions eues pour apprécier les ingesta et, lors des épreuves de concentration, pour établir un régime sec de même valeur calorique.

La récolte quotidienne des urines se réalise facilement dans les cages à triple fond mobile que nous avons fait construire spécialement dans ce but. L'animal repose sur un treillis métallique à mailles larges qui laisse passer les excréments. Les crottes sont arrêtées par une plaque métallique placée au-dessous et percée de nombreux petits trous destinés au passage des urines. Un troisième fond constituant un entonnoir permet de recueillir les urines dans un bocal de verre à col étroit destiné à limiter le plus possible l'évaporation.

Ce dispositif nous permettant d'obtenir la totalité des urines, nous avons déterminé, chaque jour, la diurèse des vingt-quatre heures, le poids spécifique, la teneur en urée et en chlorures. Le sang a été régulièrement examiné au cours des expériences. Ces examens ont concerné spécialement les globules rouges, l'hémoglobine, les chlorures, l'urée et les protides totaux dosés par la réfractométrie.

Diverses épreuves fonctionnelles rénales adaptées à l'animal ont été pratiquées : surcharge en eau ou en NaCl par injection intragastrique, épreuve de concentration par suppression des liquides pendant trois jours.

Le tableau II montre que, dans les conditions de régime susmentionnées, les lapins ont une diurèse moyenne de 86 centimètres cubes, taux qui s'abaisse à 68 pendant les jours de régime sec, ce qui représente une diminution de 21 p. 100. Cette différence s'accentue encore (23 p. 100) si l'on fait abstraction de P, qui s'est comporté tout autrement que les autres lapins. Dans la période des saignées quotidiennes, la diurèse moyenne est de 71 centimètres cubes, ce qui, par rapport à l'état normal, correspond à une diminution de 17 p. 100. Pendant la période d'anémie, la diurèse moyenne est de 77 centimètres cubes, soit de 10 p. 100 inférieure à celle des animaux normaux.

En faisant abstraction de P, qui là encore s'est comporté très différemment des autres animaux et a fait, à ce moment, une forte diu-

Tableau II.

Effets de l'anémie expérimentale sur la diurèse.

Ce tableau résume nos constatations. Chaque chiffre représente la moyenne de trois jours.

		Diurèse moyenne en centimètres cubes par 24 heures				
		Normal.	Pendant les saignées.		Période d'anémie.	
Eau ingérée		200 cc.	0	200 cc.	200 cc.	0
	grammes	cent. cubes	cent. cubes	cent. cubes	cent. cubes	cent. cubes
♂ M.	2 900	102	104	90	82	25
♀ P.	2 200	58	48	45	145	11
♂ F.	2 700	168	120	—	—	—
♂ H.	3 000	78	103	65	42	38
♀ L.	3 400	102	60	82	52	58
♀ Y.	2 400	51	17	—	—	—
♂ E.	2 300	98	—	102	71	30
♂ A.	2 300	70	—	43	68	23
♀ Em.	2 200	47	21	—	—	—
Moyenne.		86,5	68	71	77	31
Sans tenir compte de P.		89,5	71	76	63	35

rèse chlorée, notre moyenne tombe à 63 centimètres cubes, inférieure de 30 p. 100 à la normale. Avec le régime sec, la diurèse des animaux anémiés est très faible puisque, avec ses 31 centimètres cubes, elle ne représente plus que 36 p. 100 de la diurèse normale et 45 p. 100 de celle du lapin normal soumis à notre régime sec.

En résumé, le taux de la diurèse aqueuse subit une forte diminution sous l'influence de l'anémie, diminution qui s'accentue énormément sous l'effet du régime sec. On peut se demander si l'anémie ne diminue pas dans une large mesure la filtration glomérulaire, la fonction du glomérule se trouvant ralentie proportionnellement au taux de l'anémie. Cependant, avant d'admettre cette explication dont la simplicité constitue le principal mérite, il ne faut pas perdre de vue les nombreux facteurs qui entrent en jeu dans le métabolisme de l'eau, en particulier le fonctionnement hépatique, dont l'influence sur la diurèse a fait l'objet d'un rapport fort intéressant de N. Fiessinger, Gajdos et Panayotopoulos au II[e] Congrès de l'insuffisance rénale. Le rôle du foie, le degré d'hydratation des tissus, en un mot l'influence du « prérein » doivent être envisagés dans ces modifications de la diurèse aqueuse en même temps que le trouble fonctionnel rénal.

Comportement de la densité des urines. — Il n'est pas possible de soumettre le lapin à une épreuve de dilution et de concentration telle qu'on la pratique en clinique humaine. En effet, les prélèvements répétés à heure fixe, nécessités par l'épreuve de l'eau, sont irréalisables étant données les difficultés rencontrées lorsqu'on essaye de pratiquer le cathétérisme vésical chez ce petit animal. Nous avons essayé de tourner la difficulté en pratiquant une surcharge aqueuse par tubage gastrique. Cependant, même après une surcharge gastrique de 200 centimètres cubes d'eau, nous ne sommes pas arrivés à obtenir une diurèse précoce, la première miction n'apparaissant que beaucoup plus tard, souvent quinze à vingt-quatre heures après l'administration, ce qui rend impossible la détermination de la dilution maxima.

Le pouvoir de concentration est beaucoup plus aisé à déterminer ; il suffit de laisser l'animal trois jours sans eau de boisson. La concentration maxima est obtenue le troisième jour ou le jour suivant.

Le tableau suivant résume nos constatations concernant la densité urinaire, ces chiffres sont obtenus dans les mêmes conditions que ceux du tableau précédent.

L'examen de ce tableau révèle que, normalement déjà, il existe des différences considé-

TABLEAU III.

	POIDS SPÉCIFIQUE MOYEN DES URINES				
	Normal.		Pendant les saignées.	État anémique.	
Quantité d'eau..	200 cc.	0	200 cc.	200 cc.	0
♂ M.	1 029	1 038	1 024	1 031	1 040
♀ P.	1 022	1 035	1 032	1 025	1 058
♂ F.	1 016	1 050	—	—	—
♂ H.	1 040	1 047	1 023	1 039	1 056
♀ L.	1 020	1 037	1 019	1 025	1 035
♀ Y.	1 015	1 035	—	—	—
♂ E.	1 023	—	1 025	1 018	1 052
♂ A.	1 024	—	1 028	1 017	1 035
♀ Em.	1 023	1 042	—	—	—
Moyenne........	1 024	1 041	1 025	1 026	1 046

rables entre les densités urinaires de lapins placés dans les mêmes conditions. En effet, les valeurs constatées se trouvent échelonnées entre les chiffres extrêmes de 1015 à 1040, la majorité étant comprise entre 1020 et 1030. Sous l'effet de la privation de liquide, la densité urinaire s'élève à des valeurs échelonnées entre 1035 et 1050. Si nous examinons la moyenne des chiffres observés chez l'ensemble des lapins, nous obtenons 1024 à l'état normal et 1041 au cours de l'épreuve de concentration. Durant la période des saignées quotidiennes et pendant l'état anémique, nous relevons des valeurs respectives de 1 025 et 1 026 qui ne s'écartent pratiquement pas du normal. Lors de l'épreuve de concentration, nous obtenons chez l'animal anémique une valeur moyenne de 1046, soit 5 unités de plus que chez le normal lors de la même épreuve. Cette concentration très élevée atteint chez deux animaux les valeurs de 1056 et 1058, elle est essentiellement en rapport avec les fortes réductions de volume nycthéméral survenant en période d'anémie sous l'influence du régime sec. En ce qui concerne le fonctionnement rénal, ceci permet de conclure que, chez le lapin, l'anémie par saignée, même au taux de 50 p. 100, semble ne gêner en rien le pouvoir de concentration du rein.

Comportement de l'urée et des protides. — A l'état normal, le taux de l'urée sanguine varie beaucoup chez le lapin d'un animal à l'autre. Ainsi, chez 6 lapins, Pasteur Vallery-Radot et ses collaborateurs obtiennent, par la méthode à l'hypobromite, des valeurs échelonnées entre $0^{gr},387$ et $1^{gr},212$ p. 1 000. La même méthode nous donne des valeurs comprises entre $0^{gr},26$ et $0^{gr},60$ p. 1 000. Chez un autre groupe d'animaux, la méthode à l'uréase nous fournit des valeurs comprises entre $0^{gr},27$ et $0^{gr},36$ p. 1 000 avec le régime utilisé pour nos expériences, entre $0^{gr},06$ et $0^{gr},13$ p. 1 000 avec un régime de légumes frais. Étant donnée cette diversité, on en est réduit à considérer comme physiologique pour chaque animal le taux obtenu avant le début des saignées. Au cours des saignées, le comportement de l'azotémie varie passablement d'un animal à l'autre, le plus souvent elle s'abaisse au cours des premières saignées pour se relever ensuite à son taux de départ, qu'elle peut même dépasser légèrement. Chez un seul lapin, elle s'est élevée d'une manière plus considérable, passant de $0^{gr},60$ à $1^{gr},05$ p. 1 000 à la suite de prélèvements un peu trop abondants : 40 centimètres cubes, quatre jours de suite, ce qui représente chaque fois 1,3 p. 100 du poids du corps. Les jours suivants, après réduction des prélèvements à 25 centimètres cubes par jour, nous voyons l'azotémie s'abaisser à $0^{gr},78$ puis à $0^{gr},40$, taux auquel elle s'est maintenue par la suite. Pasteur Vallery-Radot, G. Mauric, Mme A. Hugo et Mlle P. Gauthier-Villars ont observé, après un certain nombre de saignées, une élévation considérable de l'azotémie surtout chez les ani-

maux qui devaient succomber à la suite de saignées répétées probablement beaucoup plus massives que celles que nous avons pratiquées. Chez le chien, Binet et Strumza observent, dans l'anémie par saignée, une azotémie proportionnelle au degré de l'anémie. Nos lapins se sont comportés différemment ; une fois les saignées terminées, en pleine période d'anémie, les taux de l'azotémie redeviennent comparables aux taux de départ.

L'étude de l'élimination uréique par les urines est plus intéressante à suivre. La concentration variant beaucoup avec les fluctuations de la diurèse, il faut tenir compte avant tout de la quantité totale éliminée en vingt-quatre heures. Dans les conditions normales, pour des lapins de poids moyen, cette élimination quotidienne varie de $1^{gr},28$ à $2^{gr},34$, avec une moyenne de $1^{gr},93$. Pendant la période de régime sec, l'élimination d'urée augmente chez certains animaux, diminue chez les autres, mais dans de moindres proportions, si

Au cours de la phase d'anémie à 50 p. 100, l'élimination uréique n'est que de $1^{gr},35$ par nycthémère, ce qui représente une diminution de 30 p. 100 par rapport à l'état normal. Comme la diminution de l'excrétion aqueuse n'est que de 10 p. 100 en période d'anémie, on doit admettre que le pouvoir de concentration du rein pour l'urée est passablement affaibli sous cette influence.

Soumis au régime sec, les lapins anémiés n'éliminent plus que $0^{gr},66$ d'urée par vingt-quatre heures en moyenne, ce qui représente une diminution de 66 p. 100 par rapport à l'état normal, alors que, dans les mêmes conditions, la diurèse aqueuse s'abaisse de 64 p. 100. La concentration des urines en urée est donc à peu près la même que chez l'animal normal buvant à volonté. L'état de déshydratation a donc pour effet de contraindre le rein anémique à un effort de concentration qui ne dépasse cependant pas le travail habituel du rein chez l'animal sain normalement hydraté.

TABLEAU IV.

	ÉLIMINATION MOYENNE DE L'URÉE PAR 24 HEURES.				
	État normal.		Pendant les saignées.	État anémique.	
Eau	200 cc.	0	200 cc.	200 cc.	0
♂ M.	1,98	3,55	1,79	2,31	0,81
♀ P.	1,71	1,49	1,08	1,07	0,13
♂ F.	2,34	3,64	—	—	—
♂ H.	2,25	3,75	1,61	1,26	1,37
♀ L.	2	1,63	1,30	1,74	1,20
♀ Y.	1,57	0,61	—	—	—
♂ E.	—	—	1,67	1,17	0,34
♂ A.	1,28	—	0,95	0,57	0,12
♀ Em.	2,30	1,13	—	—	—
Moyenne........	1,93	2,26	1,40	1,35	0,66

bien qu'en moyenne nous avons un chiffre de $2^{gr},26$, donc légèrement plus élevé qu'à l'état normal. Pendant la période des saignées, l'élimination uréique quotidienne s'abaisse fortement chez tous les animaux à une valeur de $1^{gr},40$, soit une diminution de 27 p. 100, alors que la diminution de la diurèse n'est que de 17 p. 100. Pendant les saignées, l'animal élimine donc des urines moins abondantes et surtout moins riches en urée que normalement.

Nous avons cherché à appliquer à nos animaux une des épreuves cliniques destinées à préciser la valeur de la fonction uréo-sécrétoire.

Tout le monde reconnaît la réelle valeur dans certains cas de la constante d'Ambard et du « clearing test » de Van Slyke, la seconde de ces méthodes présentant sur l'autre l'avantage de tenir compte du facteur diurèse aqueuse.

Chez un petit animal comme le lapin, ces deux épreuves se révèlent impraticables étant donnée l'impossibilité d'effectuer les prélèvements urinaires au moment voulu, le cathétérisme vésical étant trop difficile à pratiquer. Dans ces conditions, nous avons eu recours à la détermination du rapport hémato-urinaire telle qu'elle a été préconisée en clinique par condition que les excrétions uréique et aqueuse soient au moins respectivement de 15 grammes et 1 500 centimètres cubes. En clinique, chez les malades atteints d'affection rénale, on pratique volontiers le dosage quotidien de l'urée urinaire, et fréquemment celui de l'urée sanguine. Il est alors facile de déterminer, même rétrospectivement, ce rapport de Cottet

TABLEAU V.

	ÉTAT NORMAL						ÉTAT ANÉMIQUE					
	Globules rouges.	Hb.	Urée sang.	Urée 24 h.	Diurèse aqueuse.	Rapport.	Globules rouges.	Hb.	Urée sang.	Urée 24 h.	Diurèse aqueuse.	Rapport.
	millions				cc.						cc.	
♀ Y.	4,17 »	64 »	0,33 0,52	0,94 0,76	53 30	35 68						
♀ E.	4,29 » »	69 » »	0,26 0,60 0,40	0,73 0,91 2,23	37 20 45	36 66 18						
♂ A. Saignée. Guérison.	5,8 » 4,8	76 » 83	0,26 0,26 0,26	0,84 1,43 0,35	65 35 20	31 18,2 74,3	2,45	36 42	0,33 0,33 0,33	0,17 0,75 0,16	15 50 45	194 44 206
♀ P. Sans eau. Guérison.	3,5 » 4,8	64 » 65	0,52 0,60 0,72 0,26	1,52 1,52 1,23 0,66	60 60 30 35	34 38 58 39	2,04	36	0,40 »	0,18 0,16	45 15	222 250
♂ E. Guérison.	4,8 » 4,6	81 » 85	0,26 0,52 0,26	1,59 2,65 0,78	110 90 75	16 20 33	2,6	44	0,60 0,46 0,52 0,46	1,24 0,45 0,42 0,62	115 95 50 70	48 102 124 74
♀ L. Guérison.	4,5 » 3,7	63 » 60	0,52 0,26 0,66	0,94 0,68 2,17	65 37 85	55 38 30	1,9 2,5	33 42	0,66 0,66	0,22 1,65	7 65	300 40
♂ H.	4,8 »	71 »	0,33 0,26	1,57 0,81	130 50	21 32	2,8 3,2	42 52	0,46 0,26	0,11 1,39	7 25	418 18
♂ M. Guérison.	6 4,5	68 62	0,60 0,72	1,91 2,78	85 115	36 26	2,2 3,6	40 54	0,66 0,33	1,62 1,23	80 30	41 27

Jules Cottet en 1933. Remarquable par sa simplicité, cette épreuve consiste à établir un rapport numérique entre le taux de l'urée sanguine exprimé en centigrammes et la quantité d'urée éliminée dans le même nycthémère, exprimée en grammes. Les valeurs normales chez l'homme sont comprises entre 1 et 2, à qui, étant donnée sa grande valeur pratique, mériterait un plus large emploi. Il nous a été facile de l'établir chez nos animaux en utilisant les chiffres recueillis lors de nos nombreux dosages. Le tableau V mentionne les résultats ainsi obtenus.

On constate que, chez les animaux ayant un

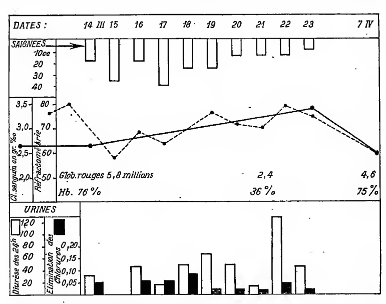
taux de globules et une hémoglobine sensiblement normaux, avant les saignées ou après guérison de l'anémie, le rapport hémato-urinaire fournit des valeurs échelonnées entre 16 et 74,3, tandis qu'en période d'anémie les chiffres obtenus se trouvent compris entre 18 et 418, les chiffres particulièrement élevés correspondent à une diurèse aqueuse extrêmement faible. Si nous ramenons ces valeurs à l'échelle humaine en tenant compte du fait que nos lapins ont un poids moyen d'environ 2 500 grammes, nous obtenons des valeurs respectives de 0,66 à 3,1 pour l'état normal, et de 0,75 à 17,4 pour l'état anémique. Ces chiffres montrent bien que la fonction uréo-sécrétoire est nettement moins active en période d'anémie.

Les protides totaux du sérum ont été suivis régulièrement au réfractomètre. Les valeurs normales sont comprises entre 70 et 80 grammes par litre. Au début des saignées, les deux à trois premiers jours, nous observons une hypoprotidémie qui atteint des chiffres situés au-dessous de 60 chez deux de nos animaux. Les jours suivants, le taux des protides se relève au voisinage du taux de départ et se maintient durant la période d'anémie (Voy. fig. 1). Ces faits ne font que confirmer les constatations de Pasteur Vallery-Radot et de ses collaborateurs. Il semble bien que l'hypoprotidémie puisse s'expliquer par le seul fait de la soustraction d'albumine que représentent les saignées ; il en résulte un déséquilibre humoral sur lequel nous reviendrons à propos du métabolisme des chlorures. Il est intéressant de noter que, chez la plupart des animaux, l'organisme parvient rapidement à rétablir son équilibre protidique malgré la continuation des saignées, en sorte que l'anémie consécutive aux saignées ne comporte pas de modifications du taux des protides totaux.

Comportement du chlore du sang et des urines. — Le taux du chlore sanguin est, à l'état physiologique, chez nos lapins, beaucoup plus stable que celui de l'urée, oscillant d'après nos dosages entre 2gr,66 et 2gr,98 par litre. Au cours des saignées, la chlorémie s'élève fortement à des valeurs comprises entre 3gr,26 et 3gr,65 par litre. Durant la période d'anémie, les taux observés demeurent élevés, s'échelonnant

TABLEAU VI.

	Chlorémie en grammes-litre			
	État normal.	Période de saignées.	Anémie.	Guérison.
♂ E.	2,88	3,42	—	3,15
♀ L.	2,70	3,44	3,47	2,84
♂ H.	2,84	3,47	3,20	2,84
♂ M.	2,94	3,26	3,55	2,91
♂ A.	2,66	3,50	—	2,52



Graphique montrant les effets de saignées répétées sur la protidémie et la chlorémie d'un lapin de 2 300 grammes (fig. 1).

entre 2gr,84 et 3gr,51 par litre. Avec la guérison, ces chiffres retombent graduellement à leur point de départ. (Voy. tableau VI quelques exemples illustrant ce comportement.)

La figure 1 montre chez un de nos lapins le comportement de la chlorémie et des protides totaux. Tandis que le réfractomètre indique une baisse des protides pendant les premiers jours avec relèvement progressif au cours des saignées suivantes, la chlorémie s'élève pendant les saignées et se maintient élevée (3gr,51 par litre, quinze jours après la dernière saignée) jusqu'à ce que les globules rouges et l'hémoglobine aient rejoint leur taux normal. Chez le chien, Binet et Strumza ont observé les mêmes modifications.

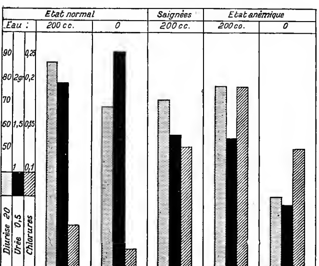
Le régime sec entraîne aussi une notable élévation de la chlorémie, qui se marque davantage chez les animaux anémiés que chez les animaux sains.

L'hyperchlorémie accompagnant l'anémie par saignée est à souligner ; elle est proportionnelle au degré de l'anémie, ne dépendant ni du taux des protides, ni des saignées en elles-mêmes.

L'élimination urinaire des chlorures subit, sous l'influence des saignées et de l'anémie, des variations qui se résument dans le tableau suivant :

Durant la période des saignées, l'élimination de chlore augmente dans de fortes proportions, le chiffre moyen devenant 128 milligrammes, triple du chiffre normal.

En période d'anémie, cette élimination



Élimination rénale comparée de l'eau, de l'urée et des chlorures (exprimés en chlore) chez des lapins normaux et anémiés recevant un régime fixe avec ou sans adjonction d'eau de boisson, (moyennes de 9 expériences). (fig. 2).

devient plus considérable encore puisqu'elle atteint le taux moyen de 192 milligrammes.

TABLEAU VII.

	CHLORE ÉLIMINÉ PAR 24 HEURES EN GRAMMES-LITRE				
	État normal.		Pendant les saignées.	État anémique.	
Eau	200 cc.	0	200 cc.	200 cc.	0
♂ M.	0,05	0,02	0,24	0,11	0,10
♀ P.	0,04	0,033	0,085	0,29	0,02
♂ F.	0,07	0,012	—	—	—
♂ H.	0,057	0,007	0,20	0,41	0,28
♀ L.	0,025	0,026	0,16	0,24	0,31
♀ Y.	0,018	0,012	—	—	—
♂ E.	—	—	0,041	0,060	0,023
♂ A.	0,04	—	0,044	0,04	0,014
♀ Em.	0,04	0,026	—	—	—
Moyenne........	0,043	0,019	0,128	0,192	0,125

Dans les conditions normales, les animaux éliminent entre 18 et 70 milligrammes de chlore par nycthémère, la moyenne étant de 43 milligrammes.

Les animaux privés de liquide éliminent 19 milligrammes lorsqu'ils sont en bonne santé, et 125 milligrammes en période d'anémie (Voy. fig. 2).

Ces faits s'écartent de ce que nous avons observé en clinique chez des malades souffrant de différents types d'anémie, malades qui présentent généralement une diminution de l'élimination urinaire des chlorures. Chez nos lapins, les saignées répétées et l'état anémique consécutif, n'ayant été combattus par aucun traitement approprié, ont eu pour conséquence une perte de poids de 500 à 600 grammes, dénotant une fonte tissulaire considérable. Celle-ci comporte nécessairement une élimination de plusieurs grammes de chlorures, tâche à laquelle l'organisme d'un herbivore n'est guère préparé. En effet, la concentration en chlore de l'urine de lapin est généralement inférieure à 1 p. 1 000 et ne s'élève que dans des conditions exceptionnelles à des taux de l'ordre de 6 à 8 p. 1 000, ce dernier chiffre pouvant être considéré comme un maximum.

Les épreuves de surcharge chlorurée montrent bien la difficulté avec laquelle l'animal élimine un excès de chlore, en particulier lorsqu'il se trouve en état d'anémie. Ces épreuves ont consisté à introduire dans l'estomac, au moyen d'une sonde de Nélaton, 100 à 200 centimètres cubes de solution de chlorure de sodium à 9 p. 1 000.

Chez 2 lapins d'aspect un peu chétif, cette surcharge a été suivie d'une mort rapide par œdème pulmonaire chez l'un, l'autre ayant succombé en deux jours à une pneumopathie purulente.

Chez les lapins normaux, la surcharge chlorurée de $0^{gr},9$ à $1^{gr},8$ est éliminée totalement en quatre jours ou en moins de quatre jours. Chez les animaux rendus anémiques, un seul a réussi à se débarrasser de son chlore en quatre jours, un autre en six jours ; tous les autres ont présenté une élimination fortement retardée, très défectueuse, avec même des jours d'anurie complète. L'un d'eux est demeuré anurique pendant huit jours, bien qu'ayant bu, durant cette période, 865 centimètres cubes d'eau.

La concentration des urines en chlore au cours de cette épreuve n'a jamais atteint le taux auquel elle s'était élevée chez l'animal normal. Chez un de nos lapins, par exemple, la concentration maxima obtenue à l'état normal a été de 8 p. 1 000, de 4,3 p. 1 000 en état d'anémie ; chez un autre, nous obtenons des valeurs respectives de 7,8 et de 1,5 p. 1 000.

Ces épreuves de surcharge montrent nettement que l'anémie amoindrit le pouvoir d'élimination du rein pour les chlorures, la concentration des urines en chlore restant inférieure à celle du sang ou ne la dépassant qu'à peine.

Conclusions.

L'anémie expérimentale par saignées répétées du lapin s'accompagne de modifications de l'équilibre physico-chimique du sang et de la sécrétion urinaire, modifications auxquelles le fonctionnement rénal semble prendre une part importante.

1° La diurèse aqueuse subit un fléchissement qui se marque avec une intensité particulière lorsque l'animal est soumis à un régime sec. S'il est vraisemblable que l'appareil rénal joue un rôle prépondérant dans la pathogénie de cette oligurie, il faut cependant tenir compte de la participation probable de facteurs extra-rénaux (opsiurie hépatique et autres facteurs tissulaires).

2° La densité urinaire ne semble guère modifiée. L'épreuve de dilution n'a pas pu être réalisée pour des raisons d'ordre technique. L'épreuve de concentration montre que le rein anémique est capable de fournir des urines aussi denses que le rein normal.

3° Le taux de l'urée sanguine n'est pas influencé par l'anémie. Chez quelques animaux, il s'élève légèrement au cours des premières saignées pour retomber bientôt à son point de départ. Par contre, l'excrétion urinaire de l'urée diminue de 30 p. 100 avec le régime habituel, de 66 p. 100 avec le régime sec, ce dernier ne modifiant nullement l'excrétion uréique du lapin normal.

Le rapport hémato-urinaire de Jules Cottet, facile à établir chez l'animal, atteint en période d'anémie des valeurs beaucoup plus élevées qu'à l'état normal. Nous nous croyons donc autorisés, malgré l'absence d'azotémie, à admettre une diminution du pouvoir sécrétoire du rein pour l'urée.

4° Les protides totaux du sérum subissent une baisse notable au début des saignées, puis se relèvent, se maintenant par la suite à un taux normal, en dépit de l'anémie.

5° Le chlore sanguin s'élève au cours des saignées et se maintient à un taux élevé tant que l'anémie subsiste. L'élimination urinaire des chlorures, très peu importante à l'état

normal, s'élève sensiblement pendant la période des saignées et durant toute la période d'anémie. Cette augmentation semble dépendre en grande partie de la fonte tissulaire considérable qui survient dans la période d'expérimentation. Une surcharge chlorurée administrée par voie gastrique est difficilement éliminée par les lapins anémiés chez lesquels elle entraîne parfois une période d'anurie qui peut se prolonger pendant plusieurs jours. Cela nous induit à conclure que le pouvoir d'élimination du rein pour les chlorures est notablement affaibli par l'anémie.

L'ensemble des troubles observés nous semble constituer un faisceau d'arguments suffisamment importants pour faire admettre une atteinte du fonctionnement rénal dépendante de l'anémie.

S'agit-il de troubles fonctionnels purs ou liés à la présence de lésions transitoires ?

Nous ne disposons pas de documents personnels permettant cette discrimination. Chez un lapin ayant succombé à la suite de saignées répétées. Pasteur Vallery-Radot et ses collaborateurs signalent un « aspect homogène de l'épithélium des tubes contournés » et des « glomérules vides de sang ».

De notre côté, nous n'avons pas constaté de signes de lésion lors des examens d'urines pratiqués au cours des expériences, en particulier ni albuminurie ni cylindrurie. Ces quelques faits ne permettent pas de trancher la question, dont l'importance n'est d'ailleurs que relative puisque, même dans l'éventualité de troubles lésionnels, il ne s'agirait que de lésions transitoires se réparant parallèlement à l'état anémique.

Bibliographie.

BARCROFT and BRODIE, *Journ. of Physiol.*, XXXIII, 52, 1905-1906.

BINET et STRUMZA, *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, XXXV, 30, 1937.

CIONINI, *Minerva Medica*, I, 1, 1932.

COTTET, *Presse médicale*, 1933, 457 ; *Ibid.*, 1934, 762 ; *Ibid.*, 1935, 402.

CULLIS, *Journ. of Physiol.*, XXXIV, 224, 1906.

ESSEN und PORGES, *Wien. Arch. f. inn. Med.*, V, 195, 1922.

FIESSINGER, GAJDOS et PANAYOTOPOULOS, Congrès d'Évian, 1938 (Masson, Paris, p. 219).

FOUTS and HELMER, *Arch. of Int. Med.*, LXI, 87, 1938.

KAHN and BARSKY, *Arch. of Int. Med.*, XXIII, 334, 1919.

KORANYI und KOVACS, *Ztschr. f. klin. Med.*, XXXIV, 43, 1898.

MEULENGRACHT, IVERSEN and NAKAZAWA, *Arch. of Int. Med.*, XLII, 425, 1928.

PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC, Mme HUGO et Mlle GAUTHIER-VILLARS, *Comptes rendus Soc. de biol.*, CXVIII, 1185, 1935.

ROCH, E. MARTIN et JUNET, Congrès d'Évian, 1938 (Masson, Paris, p. 261).

LES SCISSURITES DE LA PETITE SCISSURE DROITE

PAR

L. FILLIOL et **BLIAH**
Médecin Interne
des hôpitaux du Havre.

Nous avons observé, au dispensaire antituberculeux municipal, 32 malades, en cinq ans, présentant sur le champ pulmonaire droit l'image radiologique indiquée sur le schéma ci-dessous et qui peut être décrite de la façon suivante (1) :

De face, elle se présente sous l'aspect d'une plage en triangle isocèle dont la base répond au bord droit du cœur ; le bord supérieur est oblique de haut en bas et de dedans en dehors ; le bord inférieur est oblique de haut en bas et de dehors en dedans ; le sommet est situé plus ou moins près du bord externe du thorax. L'intensité de l'image est dégradée du haut vers le bas. Le bord supérieur est très net, linéaire ; l'inférieur est plus imprécis.

En position oblique antérieure droite, cette plage devient une bande opaque (ou un triangle très aplati à sommet postérieur), oblique de haut en bas et d'arrière en avant. En O. A. D., c'est la limite inférieure qui est la plus nette.

Tous nos malades présentaient un aspect radiologique identique, seules l'étendue et l'intensité de l'image variaient. Nous sommes donc en présence d'un *syndrome radiologique nettement individualisé*.

Ce syndrome radiologique a d'ailleurs été décrit par de nombreux auteurs, mais il nous

(1) Les observations en sont rapportées dans la thèse de l'un de nous (Th. Bliah, Paris, 1939).

a semblé intéressant de chercher à préciser quels symptômes cliniques l'accompagnaient, quelle était son étiologie et quelle était sa valeur pour le dépistage de la tuberculose. Le fait que nos malades ont pu être régulièrement suivis pendant plusieurs années réalisait des conditions favorables à cette étude.

***

Remarquons tout d'abord que ce syndrome s'observe *presque exclusivement dans la première et la deuxième enfance* : 30 de nos malades étaient âgés de deux à douze ans, deux seulement étaient des adultes. Le maximum de fréquence a été observé entre quatre et neuf ans.

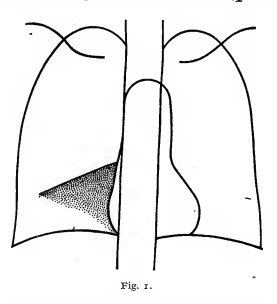


Fig. 1.

***

Une première question qui se pose est l'interprétation de l'image radiologique : si, en effet, la description de celle-ci est facile, il est, par contre, plus difficile de savoir à quelles lésions anatomiques elle correspond.

L'aspect radiologique à l'examen de face fait tout d'abord penser à une lobite moyenne; c'est ainsi, en effet, que certains auteurs l'ont interprétée. Mais le fait que l'image se réduit en O. A. D. à une bande étroite incite à penser qu'il s'agit seulement d'une opacité scissurale. D'autre part D'Hour a montré expérimentalement dans sa thèse qu'une opacification de la petite scissure droite (dite encore scissure « horizontale ») pouvait réaliser l'image radiologique que nous étudions. Nous pensons qu'il s'agit de scissurites de la petite scissure droite, et qu'il s'agit de scissurites simples, sans participation parenchymateuse. Outre l'argument radiologique indiqué ci-dessus, cette conception est justifiée par des arguments tirés de la clinique et de l'évolution du syndrome.

***

Au point de vue clinique, en effet, ce syndrome est presque *latent*. La plupart de nos sujets n'étaient pas de vrais malades, mais des individus adressés au dispensaire par mesure de prophylaxie. Certes beaucoup étaient des tousseurs, atteints précédemment de bronchites diffuses fréquentes, mais ils ne présentaient pas de symptômes, en particulier de douleurs thoraciques, attirant spécialement l'attention sur cette partie de leurs poumons. Aucun n'a présenté d'expectoration bacillifère.

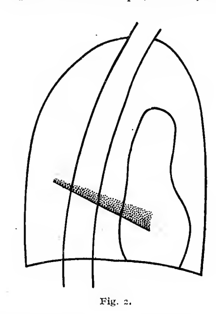


Fig. 2.

Les signes généraux ont toujours été très discrets, en particulier l'apyrexie a été constante, l'augmentation régulière du poids a été la règle.

Les signes stéthoscopiques ont été le plus souvent absents. Cependant, dans 3 cas, nous avons trouvé à l'auscultation des crépitations fines dans une zone très localisée située

en avant à la base droite *au-dessous et en dedans du mamelon* (pleurite sous-mammaire de Sabourin). C'est donc dans cette zone qu'il faut cliniquement rechercher l'atteinte de la petite scissure.

***

Nous avons pu suivre longtemps nos malades : la plupart ont été revus plusieurs fois en radioscopie et à plusieurs mois d'intervalle. *Quatorze fois sur trente, la résorption des ombres radiologiques a été complète* avec retour à l'image normale. Même dans les cas où l'image radiologique a persisté, *l'évolution a été favorable* : l'état général restait satisfaisant et l'ombre scissurale trouvée à la radioscopie ne s'accompagnait pas de symptômes morbides.

Il faut faire exception pour 3 cas où la scissurite s'accompagnait d'un syndrome clinique de bronchectasie qui a persisté.

En aucun cas l'évolution vers une tuberculose ouverte n'a été observée.

***

Le *rôle de la tuberculose* est, en effet, le principal problème qui se pose en présence de toute scissurite. Dans le cas particulier des scissurites de la petite scissure droite, la part de la tuberculose nous a semblé restreinte.

Voyons d'abord les résultats de l'enquête étiologique. L'étude des circonstances étiologiques a montré que, dans 13 cas sur 32, il existait des antécédents bacillaires familiaux ; aucun antécédent bacillaire chez les 19 autres malades. Dans 2 cas, la scissurite avait été précédée d'une adénopathie trachéo-bronchique radiologiquement confirmée (un de ces deux enfants avait d'ailleurs une cuti négative). Dans 2 cas seulement la scissurite avait été précédée d'une affection pleuro-pulmonaire aiguë récente (un cas de pneumonie droite, un cas de pleurésie gauche). Un de nos malades était convalescent d'érythème noueux. Enfin 3 d'entre eux, comme nous l'avons précédemment signalé, présentaient un syndrome clinique de bronchectasie.

Il était important, chez nos malades (la plupart des enfants), de suivre la *cuti-réaction* à la tuberculine : sur 30 cas où elle a été pratiquée, dans 12 elle a été négative ; de ce fait, la tuberculose nous paraît pouvoir être éliminée chez ces malades.

Chez les 18 autres, l'origine tuberculeuse méritait d'être envisagée en raison de la cuti positive, et elle paraissait vraisemblable dans quelques cas, mais son existence n'a pu être prouvée dans aucun, et elle ne nous a pas paru fréquente. Aucun de nos malades, en effet, n'a présenté de signes cliniques de tuberculose, ni de signes radiologiques d'infiltration parenchymateuse ; bien au contraire, dans 11 de ces 18 cas, l'image radiologique est redevenue normale. Chez tous, l'évolution a été favorable ; en aucun cas elle ne s'est faite vers une tuberculose pulmonaire ouverte.

***

Nous concluons donc que l'image radiologique dont la description est rappelée au début de ce travail comporte un *bon pronostic*, et que, si sa constatation doit faire rechercher la tuberculose, cette maladie n'est pas en cause dans la majorité des cas.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Intérêt de la numération leucocytaire dans les affections annexielles.

On se rappelle l'engouement entraîné par l'étude de la formule sanguine dans l'abcès appendiculaire et même dans l'appendicite banale, et les résultats souvent contradictoires apportés par ces examens. Malgré l'origine américaine de cette méthode, on peut dire qu'elle est actuellement abandonnée de tous.

Peut-être n'en est-il pas de même dans les annexites, car Decoulx et Bastien (de Lille) semblent avoir eu ici de meilleurs résultats (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, mars 1939, p. 185-188).

Ils ont observé 16 malades et en tirent les conclusions suivantes : dans les salpingo-ovarites graves à gonocoques, la numération leucocytaire a un intérêt certain, car elle permet l'intervention aussi précoce que possible. Elle donne des indications beaucoup plus exactes que la courbe de température.

D'autre part, en cas d'annexite bacillaire, elle possède une valeur diagnostique.

Enfin, dans 2 cas d'hématocèle, elle a fourni des renseignements contradictoires et dont on ne peut tirer parti.

Ét. Bernard.

Le Gérant : Dr André ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie Crété, Corbeil.

LES ASTHMES MORTELS

(A propos de deux nouvelles observations)

PAR

J. FACQUET et **R. CLAISSE**
Chef de clinique. Interne des hôpitaux.
(Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, Prof. : P. Carnot.)

L'asthme est souvent une terrible infirmité ; mais elle ne menace que rarement l'existence. L'aphorisme de Peter : « l'asthme ne tue pas » a été confirmé par Parrot, Jaccoud, Trousseau et par les auteurs contemporains.

Cependant, exceptionnellement d'ailleurs, une crise d'asthme peut se terminer par la mort. Fraenkel en a rapporté deux observations (1890 et 1904), mais la seconde seule paraît vraiment probante. Les cas de Jezierski, Ellis, Munckeberg semblent concerner des malades complexes, à la fois asthmatiques et cardiaques. Deux observations de Marchant (1916) sont, au contraire, typiques. Le premier cas français est celui de Lemierre, Léon Kindberg et Levesque, en 1923, suivi de quelques autres sur lesquels nous reviendrons (1).

Les asthmes mortels paraissent donc aujourd'hui moins rares qu'autrefois, et le nombre des cas publiés dépasse actuellement la trentaine.

Nous avons observé nous-mêmes, à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, dans ces deux dernières années, deux cas d'asthme grave ou mortel. Chez notre première malade, la mort est survenue subitement par syncope. Dans le second cas, la malade, en proie à un asthme asphyxique extrêmement grave, a été sauvée *in extremis* par l'inhalation de carbogène.

Voici d'abord ces deux nouvelles observations :

OBSERVATION I. — Mlle S..., cinquante-neuf ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu en août 1934 pour asthme bronchique.

Le *début* de la maladie est alors récent, marqué, en février 1933, par une crise d'une demi-heure. En février 1934, à la suite d'une grippe, s'installe un coryza séreux abondant. A partir de juin 1934, les crises d'asthme redoublent d'intensité, au point que l'une d'elles dure trois jours. Dans l'intervalle, des crises persistent, avec toux et expectoration muco-purulente. L'état général est médiocre ; l'amaigrissement attein 13 kilogrammes au cours de la première année.

Dans les antécédents, on trouve seulement de fréquentes migraines, qui disparaissent complètement le jour où l'asthme fait son apparition.

A son entrée à l'Hôtel-Dieu, en *août 1934*, l'examen révèle peu de symptômes : quelques râles de bronchite disséminés ; les bruits du cœur sont sourds ; le foie, légèrement augmenté de volume, dépasse de deux travers de doigt le rebord costal ; la tension artérielle est à 11-6. Les pupilles sont en myosis, un peu irrégulières.

Les examens complémentaires mettent en évidence à plusieurs reprises l'éosinophilie de l'expectoration. L'éosinophilie sanguine s'élève à 13 p. 100. L'azotémie est de 0gr,20.

Pendant les quatre mois que dure ce premier séjour à l'hôpital, les crises sont répétées et violentes. Les accalmies ne dépassent pas quelques heures, rarement un ou deux jours. Un véritable état de mal asthmatique se poursuit entre le 1er et le 5 novembre 1934.

En *mai 1936*, la malade est de nouveau hospitalisée. Les crises ont un peu diminué d'intensité, mais surviennent sans répit : en général deux par jour, vers 5 heures de l'après-midi et 2 heures du matin, celle-ci étant la plus constante. Elles sont précédées de phénomènes digestifs : éructations, ballonnement abdominal. Elles ne sont influencées ni par les saisons, ni par la température, ni par l'alimentation, ni par le lieu de résidence. L'examen ne révèle alors aucun signe nouveau, sinon un nouvel amaigrissement de 4 kilogrammes.

En *août 1936*, une cure au Mont-Dore n'apporte pas d'amélioration sensible.

En *avril 1937*, nouveau séjour à l'Hôtel-Dieu. Une amélioration passagère survient en octobre 1937, à la suite d'un abcès de fixation.

En *1938*, l'état s'est encore aggravé : les crises sont subintrantes, quatre à cinq par jour, plus violentes, aboutissant souvent à un véritable état asphyxique. Toutes les tentatives thérapeutiques tentées alors restent vouées à l'échec. Successivement une anesthésie du ganglion stellaire, la pyrétothérapie (huile soufrée, nouvel abcès de fixation) ne donnent que de brèves améliorations. L'amaigrissement s'est encore accentué (32kg 5 en juin 1938, au lieu de 34kg,5 en mai 1935). Quelques troubles digestifs : de l'anorexie, des nausées sans vomissements. L'azotémie est à 0gr,15. L'anémie, à 3 millions de globules rouges par millimètre cube.

La *mort* survient brusquement le 15 octobre 1938, à 20 heures, dans les circonstances suivantes :

A 16 heures survient une crise, d'intensité moyenne ; une injection de sédol est pratiquée.

A 18 h. 30, la crise ne cédant pas, injection de deux ampoules d'évatmine.

A 19 heures, aucune amélioration : nouveau sédol.

(1) On trouvera la bibliographie complète dans les mémoires de RIOPELLÉ (*Ann. an. path. méd.-chir.*, 1933), de BRULÉ, HILLEMAND et DELARUE (*Ann. anat. pathol.*, 1935), la thèse de LÉON (Paris, 1935). Références récentes: DEBIDOUR (*Soc. de Thér.*, 1939), JACQUELIN, JOLY et SOULIGNAC (*Monde médical*, 1938.) HUBERT et WARNER (*J. of. Am. Med.*, 1935), CORDIER et CROIZAT (*Lyon méd.*, 1936), MINET et CHRISTAENS (*Écho méd. du Nord*, 1936), MONCORGÉ (*Lyon méd.*, 1937), de LUMIÈRE, ALBERTI et BEAULATON (*Prog. méd.*, 1937).

Quelques instants après, la respiration s'arrête : état de mort apparente ; une injection intracardiaque d'adrénaline reste sans résultat.

A l'autopsie : Les poumons sont emphysémateux, non congestionnés ; les grosses bronches ne contiennent aucun exsudat. Le cœur est normal de volume et de consistance. Le foie n'est pas augmenté de volume, normal à la coupe. Par contre, on a la surprise de découvrir une tumeur pylorique, englobant de façon circulaire l'antre et le canal pylorique, mais diminuant peu son calibre. Les autres viscères sont macroscopiquement normaux.

L'*examen histologique* révèle un aspect tout à fait normal des bronches et bronchioles, à l'exception d'une très discrète éosinophilie des parois bronchiques. Fait capital, la lumière bronchique n'est encombrée d'aucun exsudat. Le parenchyme pulmonaire présente l'aspect habituel des lésions emphysémateuses. Le néoplasme du pylore est un épithélioma cylindrique atypique.

Obs. II. — Mme Mal..., âgée de vingt-huit ans, est hospitalisée dans la matinée du 20 mai 1937, salle Sainte-Jeanne, pour une crise d'asthme à forme asphyxique. La crise a débuté brusquement à 5 heures du matin. Les traitements appliqués (ventouses, injections d'évatmine et de morphine) n'ont pu empêcher la crise de s'aggraver. A l'entrée de la malade dans le service, l'état est alarmant : le visage est cyanosé et couvert de sueurs, la dyspnée intense, avec tirage sus-sternal et intercostal ; battement des ailes du nez ; le thorax est dilaté et l'amplitude respiratoire très faible. L'auscultation ne révèle que des râles sifflants disséminés ; le pouls est à 134, la tension artérielle à 15-9. Les bruits cardiaques sont difficilement perçus ; la température est à 38°,8 ; au cours de l'examen, la malade présente une brève perte de connaissance.

Un traitement d'urgence mis en œuvre comporte : une saignée de 500 grammes, une injection intraveineuse de 1/4 de milligramme d'ouabaïne, 1 centigramme de morphine et 10 centigrammes d'huile camphrée. L'amélioration n'est que passagère. Au bout de quelques instants, l'état s'aggrave de nouveau. Les mouvements respiratoires se ralentissent et deviennent plus faibles ; la cyanose s'accentue, la malade tombe dans un état comateux. Les pupilles sont en myosis, les réflexes cornéens abolis. La mort paraît imminente.

On soumet alors la malade à une inhalation de carbogène, celui-ci étant administré de façon continue, avec masque, en légère surpression.

Au bout d'une heure et demie, on constate une amélioration nette : la cyanose diminue, les mouvements respiratoires sont plus amples, les réflexes ont réapparu.

Au bout d'une heure, la cyanose a complètement disparu, mais une nouvelle crise d'asthme se déclenche, avec respiration sifflante et bradypnée. Mais la malade a repris toute sa connaissance. Devant la persistance de la dyspnée, une injection d'évatmine est pratiquée, qui met fin à la crise. La soirée et la nuit sont calmes.

Le lendemain existe encore de la gêne respiratoire ; les examens de laboratoire révèlent une éosinophilie considérable de l'expectoration et une éosinophilie sanguine à 3 p. 100.

La convalescence est entrecoupée d'une poussée d'infection bronchique, avec température entre 38° et 39° pendant cinq jours.

Cette crise, si violente et dramatique, est venue compliquer un asthme remontant à l'enfance. Jusqu'à l'âge de douze ans la malade avait une vingtaine de crises par an. A partir de la puberté, les crises s'étaient raréfiées (une par an). A vingt ans, à l'occasion d'une grossesse, les crises augmentent de nouveau (une tous les deux ou trois mois).

En février, à la suite d'un retard de règles, la malade prend de l'apiol et de la quinine : les règles réapparaissent. Mais, à partir du 25 mars, les crises deviennent subintrantes et aboutissent à la crise asphyxique qui nécessite son hospitalisation d'urgence.

Par la suite, la malade est sortie de l'hôpital le 9 juin 1937 ; elle dut y revenir en novembre 1937 et en avril 1938 : au cours de ce dernier séjour fut essayé un traitement de fond par le carbogène (une séance de carbogène de trois quarts d'heure tous les deux jours) sans influence appréciable sur l'évolution de l'état asthmatique.

* * *

A propos de ces deux observations, nous ferons quelques remarques concernant les conditions d'apparition de l'asthme mortel, son mécanisme et son traitement :

1° **Conditions d'apparition.** — S'il n'existe aucun signe certain qui puisse faire prévoir qu'une crise asthmatique sera mortelle, certains facteurs étiologiques sont cependant à souligner.

Tout d'abord la mort ne survient guère que dans des asthmes graves dont les *crises* sont *rapprochées, intenses et prolongées.* Ainsi, chez notre première malade, les crises étaient extrêmement fréquentes : pendant les derniers mois elles survenaient quatre à cinq fois par jour, sans jamais épargner une journée ; d'autre part, chaque crise aboutissait à un état asphyxique très alarmant.

Comme le font remarquer Brulé, Hillemand et Delarue, la *notion d'âge* est aussi très importante. La mort s'observe surtout chez des sujets âgés, ou, tout au moins, chez des patients ayant dépassé la quarantaine. Le malade de Fraenkel avait cinquante-huit ans, celui de Lemierre, cinquante-huit ans également. Voici l'âge des malades relevé dans les principales

observations : cinquante-sept ans (Corradnii et Perogaro), soixante-sept ans (Wright), soixante-deux ans (Riopelle), quarante-cinq ans (Brulé, Hillemand, Delarue et Netter), quarante-neuf ans (Minet et Christaens), soixante-neuf ans (Hubert et Warner), soixante-quatre ans dans notre cas personnel. Par contre, la malade de Pasteur Vallery-Radot et Mauric n'avait que quarante ans ; celle d'Antoniazzi, trente-huit ans ; celle de Cordier et Croizat, trente-six ans. Notre seconde malade avait vingt-huit ans seulement, et, très certainement, elle serait morte elle aussi sans le traitement qui lui fut appliqué de toute urgence. La notion d'âge est donc à retenir, sans avoir une valeur absolue. Signalons, à ce sujet, que nous n'avons pas connaissance d'asthme mortel survenu chez l'enfant.

Par rapport au début de la maladie, la crise mortelle survient à une date assez variable. Elle se produit parfois peu de temps après le début de la maladie : un an dans le cas de Lemierre, dans celui de Corradini et Perogaro, trois ans dans les observations de Pasteur Vallery-Radot, de Riopelle, de Minet. Mais elle peut survenir beaucoup plus tardivement : vingt ans dans le cas d'Antoniazzi, cinq ans chez notre première malade, une vingtaine d'années chez la seconde.

Le *rôle de la médication* instituée ne semble pas négligeable. Comme il s'agit en général d'asthmes graves à crises subintrantes, les malades ont suivi de nombreux traitements et subi de multiples injections d'adrénaline et parfois de morphine.

Les injections répétées d'*adrénaline* ne sont probablement pas sans danger. Pour Jacquelin, « elles finissent par aggraver considérablement l'instabilité vago-sympathique des malades, et par développer chez eux un état permanent d'excitation, aboutissant à une véritable cachexie ». Il est donc possible qu'indirectement, en altérant l'état général, l'adrénaline prédispose à un accident mortel. A l'occasion d'une observation personnelle, A. Debidour pose aussi le problème. Une de ces malades, âgée de cinquante-deux ans, obèse, asthmatique depuis plusieurs années, se faisant depuis longtemps quatre à cinq injections d'adrénaline par jour, vient suivre une cure au Mont-Dore. La malade est soulagée par le traitement thermal ; les injections d'adrénaline sont supprimées. Au cours du voyage de retour, une crise violente se déclare : on fait plusieurs piqûres d'adrénaline. La malade meurt en arrivant à Paris.

Analysant enfin une observation comme celle d'Antoniazzi, où la malade reçut 15 milligrammes d'adrénaline dans la journée qui précéda l'accident mortel, on ne peut s'empêcher de suspecter le rôle nocif d'une médication aussi intensive.

Le mécanisme exact de la nocivité attribuée par certains auteurs à l'adrénaline reste encore assez hypothétique. Pour certains auteurs, l'adrénaline, si elle fait cesser la broncho-constriction, augmente la sécrétion bronchique. Elle pourrait donc, dans certains cas, augmenter l'obstruction des voies respiratoires, et aggraver l'asphyxie. C'est l'opinion que soutiennent Brulé, Hillemand et Delarue, et il faut reconnaître qu'elle s'appuie sur des arguments anatomo-cliniques impressionnants.

Le rôle nocif de la *morphine* nous paraît plus certain et plus facile à démontrer que celui de l'adrénaline. Il y a lieu de noter, d'abord, que, dans presque toutes les observations d'asthme mortel, les malades ont reçu de la morphine dans les heures qui ont précédé la mort. Certes, on reconnaît à la morphine une action sédative nette, parfois plus active que celle de l'adrénaline, et son emploi est classique dans les crises d'asthme qui résistent à l'adrénaline. Cependant, la morphine n'a, expérimentalement, aucune action broncho-dilatatrice. Il paraît, d'autre part, qu'elle peut favoriser la syncope ou l'asphyxie, qui sont, comme nous le verrons plus loin, les deux causes habituelles de l'asthme mortel.

En ce qui concerne son rôle prédisposant vis-à-vis de la syncope, trois observations de Moncorgé sont particulièrement démonstratives. Les voici résumées :

CAS I. — Femme de vingt-huit ans, asthmatique moyenne, ancienne morphinomane, mais guérie depuis trois ans de sa morphinomanie. Au cours d'un accès moyen : injection de morphine. Mort subite une demi-heure après.

CAS II. — Femme de trente-cinq ans ; crises assez fréquentes ; rémission complète depuis un mois. Nouvel accès, qu'on espère juguler par trois injections de pantopon dans la journée. Mort subite dix minutes après la troisième injection.

CAS III. — Homme de trente-deux ans ; asthmatique chronique avec quelques paroxysmes ; hypertendu. Injection de morphine à 10 heures du soir. Mort subite dans la nuit.

Notre première malade reçut, elle aussi, une dose de morphine excessive dans les heures qui précédèrent la syncope mortelle. Il n'est pas impossible que le médicament ait contribué à favoriser l'issue fatale.

L'emploi de la morphine est également dangereux dans les asthmes asphyxiques. La morphine, en effet, est un dépresseur du centre respiratoire et, comme tel, ne peut qu'aggraver l'asphyxie. C'est par un mécanisme semblable qu'elle provoque parfois la respiration de Cheyne-Stokes chez certains cardiaques ou certains rénaux.

On peut admettre, en conclusion de ce paragraphe, que l'âge avancé des sujets, l'état de mal asthmatique, parfois l'abus de l'adrénaline et, surtout, de la morphine peuvent favoriser la survenue d'une syncope ou d'une asphyxie mortelles.

2° Mécanisme de la mort dans l'asthme. — Le mécanisme de la mort dans l'asthme est resté longtemps fort discuté. Cependant, la multiplication des observations anatomo-cliniques dans ces dernières années a permis d'apporter quelques précisions sur ce point.

Dans la grande majorité des cas, les malades succombent à une asphyxie progressive. La crise est intense et prolongée ; les injections médicamenteuses n'entraînent qu'un soulagement minime et transitoire ; la dyspnée s'accentue ; la cyanose s'accroît ; un état comateux s'installe ; la respiration enfin devient irrégulière, puis s'arrête ; les battements cardiaques persistent encore quelque temps avant de s'arrêter définitivement. C'est ce qui s'est produit dans les cas de Fraenkel, de Lemierre, de Riopelle, de Brulé, pour ne citer que quelques exemples. C'est ce qui serait, vraisemblablement, survenu chez notre seconde malade, si l'oxygénothérapie n'avait été instituée d'urgence.

Les constatations anatomiques expliquent bien cette asphyxie progressive. On trouve, en effet, dans ces cas les bronchioles obstruées par un exsudat mucineux extrêmement dense, formant de véritables moules bronchiques. Les parois bronchiques et les ganglions trachéo-bronchiques sont envahis d'éosinophiles. La charpente musculo-conjonctive des bronches est soit hypertrophiée et épaissie, soit au contraire amincie et dilatée, à tel point qu'on pourrait parler d'asystolie bronchique (Delarue).

Chez d'autres malades, plus rarement d'ailleurs, la mort n'est pas due à l'asphyxie, mais bien à une syncope. La mort est subite et silencieuse. C'est ce qui se produisit chez notre première malade. C'est ce qui survint, semble-t-il, dans le cas de Pasteur Vallery-Radot et Mauric, chez les deux malades de Laubry, dans les trois observations de Moncorgé. Le contrôle anatomique n'a pu être pratiqué jusqu'ici que dans un cas de I.-G. Macdonald, auquel vient se joindre notre observation. Nous avons noté l'absence complète de toute obstruction broncho-alvéolaire, l'absence de dilatation cardiaque et de congestion viscérale. On peut donc éliminer complètement dans notre cas l'asphyxie par obstruction bronchique et l'insuffisance cardiaque à évolution rapide. La cause de la syncope est encore mystérieuse, et ce n'est qu'à titre d'hypothèse qu'on peut incriminer une hyperexcitation considérable du pneumogastrique entraînant l'arrêt définitif du cœur.

3° Remarques thérapeutiques. — Nous avons montré dans un précédent paragraphe qu'on peut discuter le rôle favorisant des injections d'adrénaline et, surtout, de morphine dans la genèse de certaines crises asthmatiques mortelles : c'est dire combien on doit se montrer réservé dans l'emploi de ces deux médicaments. *Certes, l'adrénaline est un remède souvent héroïque, dont on ne saurait actuellement se passer, mais il convient de ne pas en abuser et de ne pas multiplier les injections au cours d'un nycthémère. Quant à la morphine, il faut, en principe, en proscrire ou en modérer l'usage.* En dehors du danger de la morphinomanie, elle prédispose certainement à la syncope, et elle tend à aggraver les asphyxies.

Le traitement des asthmes graves et des asthmes mortels est différent suivant les cas :

Dans les syncopes, le seul traitement possible consiste dans les injections intracardiaques d'adrénaline, d'ouabaïne, ou encore d'atropine.

Malheureusement elles sont souvent ineffi-

caces, comme ce fut le cas chez notre première malade.

Dans les asthmes asphyxiques, le traitement de choix consiste, à notre avis, dans les inhalations d'oxygène ou, mieux, de carbogène. Il faut leur associer l'administration de stimulants respiratoires : camphre, coramine, caféine, cette dernière également bronchodilatatrice (Binet et Burstein). La saignée peut être utile.

Notre seconde malade dut certainement son salut à l'administration de carbogène. L'asphyxie, en effet, était extrême au moment où le traitement fut entrepris : état comateux, respiration irrégulière, réflexes photo-moteur et cornéen abolis. Ces signes préagoniques s'estompèrent rapidement sous l'influence de l'inhalation continue de carbogène.

Nous pouvons rapprocher de notre observation celle de Lumière, Alberti et Beaulaton. Il s'agissait d'un homme de cinquante-trois ans, asthmatique depuis dix ans, atteint depuis trois mois d'accès subintrants. Dans la nuit du 24 au 25 mai 1935, le malade fait trois crises rapprochées : l'une à 1 heure du matin, la seconde à 3 heures, la troisième à 6 heures, extrêmement intense et résistant à tous les traitements, y compris la saignée. La cyanose s'accentue, la respiration s'arrête, le pouls n'est plus perceptible, le malade paraît mort. Cinq minutes après la constatation de la mort apparente, on pratique une injection intracardiaque d'adrénaline et des insufflations d'oxygène. Les pulsations cardiaques réapparaissent : puis, une minute après, les mouvements respiratoires. On continue l'administration d'oxygène, à laquelle on adjoint des injections intraveineuses de coramine. Le coma se dissipe vers 9 heures. Les jours suivants, on pratique un abcès de fixation qui calme les crises asthmatiques. Quinze jours après l'accident nocturne dramatique, le malade quitte l'hôpital en bon état.

On voit donc, dans cette observation très comparable à la nôtre, un malade en état de mort apparente être ranimé par une injection intracardiaque d'adrénaline, puis par l'oxygénation prolongée.

On peut donc conclure que l'oxygène, ou mieux le carbogène, ont une action très favorable dans les asthmes asphyxiques dont, à notre avis, ils représentent le traitement de choix. Il faut naturellement leur associer les stimulants du centre respiratoire.

Par contre, oxygène ou carbogène ne constituent aucunement un traitement de fond de la maladie. Ils peuvent aider un malade à traverser une phase particulièrement grave de sa maladie, mais n'exercent aucune influence sur la maladie elle-même. Nous avons pu le constater une fois de plus dans notre seconde observation.

DE LA CONTAGION DE LA TUBERCULOSE

PAR

Jean ALBERT-WEIL

(Paris)

Ancien chef de clinique médicale à la Faculté de Strasbourg.

Comme beaucoup d'auteurs contemporains, nous pensons que, chez les adultes, les faits de contagion tuberculeuse véritable entre *individus allergiques* sont relativement rares, le terrain allergique étant peu favorable au développement des bacilles de Koch.

Conformément à des constatations récentes, nous pensons aussi qu'il existe un nombre plus important que l'on ne croyait d'individus adultes anergiques à la cutiréaction à la tuberculine. Ces sujets sont apparemment plus réceptifs que les individus nettement allergiques à la tuberculine, et semblent donc plus exposés à la contagion. Mais, quand ils présentent un processus tuberculeux, s'agit-il chez eux d'une véritable primo-infection ? La question mérite d'être discutée.

Le problème de la contagion tuberculeuse est en effet un problème complexe, qui appelle quelques observations. Ainsi que nous l'avons fait remarquer après beaucoup d'autres dans nos publications antérieures (1), l'état allergique

(1) Voy. JEAN ALBERT-WEIL : 1° *Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose.* Esquisse d'une conception nouvelle des processus pathogéniques de la tuberculose. (Un vol., 327 p., J.-B. Baillière, éditeur, Paris, 1931.) 2° *Faut-il ou non combattre la fièvre ?* La médication antithermique dans la tuberculose, les fièvres typhoïdes et quelques autres maladies. Physiopathologie de la fièvre. (Un vol., 100 p., J.-B. Baillière, éditeur, Paris, 1934.) 3° Les réactions tuberculiniques dans leurs rapports avec l'allergie tuberculeuse (*Revue de la Tuberculose*, n° 6, juin 1932). 4° Conceptions générales des processus pathogéniques de la tuberculose et déductions thérapeutiques (*Presse médicale*, n° 61, 30 juillet 1932). 5° Rapport entre l'allergie et l'immunité dans la tuberculose (*Paris médical*, 11 février 1933), etc.

n'est pas, dans la tuberculose, synonyme d'immunité absolue, mais au contraire d'un état d'immunité très relatif, d'un état de « résistance » qui peut à tout moment fléchir.

Que veut-on dire lorsque l'on dit qu'un sujet non tuberculeux, mais tuberculisé, est en état d'allergie tuberculeuse ? On entend par là que ledit sujet renferme dans son organisme un certain nombre de bacilles tuberculeux qui vivent à l'état de vie ralentie, sans proliférer, au niveau de certains très petits foyers non évolutifs, dans un tissu plus ou moins sclérosé, souvent même plus ou moins calcifié, principalement dans les poumons et les ganglions trachéobronchiques ; que ces bacilles *vivants* ont *sensibilisé* le sujet à des substances provenant de la désintégration des bacilles, ou diffusant à partir des foyers, et qui constituent des *antigènes déchaînants* (1).

A l'état normal, le sujet tuberculisé, mais non tuberculeux, vit à l'*état d'équilibre*. Il se peut, ainsi que l'a supposé Arriagada, de Santiago du Chili (2), qu'il se diffuse perpétuellement en son organisme, à partir des petits foyers bacillaires non évolutifs, des quantités *infimes* d'antigènes déchaînants, qui produisent du fait de leur diffusion continue, mais à très faibles doses, un effet antichoc, un effet de désensibilisation, d'« anti-anaphylaxie », un *effet Besredka* (3). Mais qu'il pénètre dans l'organisme du sujet des quantités d'antigènes déchaînants à des doses plus fortes, des « fractions bacillaires » ou des tuberculines, alors se produiront des réactions neuro-végétatives, des « réactions de foyer ». Il pourra survenir ces « réveils focaux », ces accidents allergiques que constituent les poussées évolutives.

Chez l'adulte allergique, les antigènes déchaînants d'accidents allergiques plus ou moins violents peuvent provenir de deux sources :

Ils peuvent être soit *d'origine endogène*, soit *d'origine exogène*.

(1) Les fractions bacillaires jouent le rôle d' « haptènes ». Voy. *Les Poisons du bacille tuberculeux*, p. 85 et suivantes, et J. A.-WEIL, les Conceptions modernes des substances antigènes et les théories de Landsteiner (*Presse médicale*, n° 36, 6 mai 1931).

(2) AGUSTIN ARRIAGADA. Étude du phénomène de Koch chez l'homme ; exposé d'une nouvelle théorie. (Travail de la clinique de phtisiologie du professeur H. ORREGO, Santiago du Chili. Travail encore inédit.)

(3) Nous reviendrons dans une publication ultérieure sur cette question.

Origine endogène. — A l'occasion de fatigues, surmenage, de mauvaises conditions hygiéniques, etc., le terrain peut soudain devenir plus favorable au développement des bacilles de Koch : à la suite de certaines résorptions toxiques, il pourra se produire une accélération des courants circulatoires, des afflux leucocytaires périfocaux amenant la dislocation de certains petits foyers bacillaires en sommeil. Des résorptions de substances toxiques, mais non spécifiques, et d'origines diverses, infections microbiennes surajoutés notamment, etc., pourront même, quoique ne provenant pas des bacilles de Koch, jouer le rôle d'antigènes déchaînants, *l'allergie, ainsi que l'ont montré Paul Bordet et d'autres auteurs, n'étant pas strictement spécifique* (4). C'est une notion banale qu'une infection surajoutée ou qu'un agent thérapeutique provocateur de choc peuvent réveiller des foyers bacillaires latents. Nous en avons cité plusieurs exemples dans nos publications antérieures (5).

Il se produira donc, au niveau des foyers bacillaires, de petites poussées congestives, des afflux sanguins et leucocytaires polynucléaires d'abord, histiocytaires ensuite. Au niveau des foyers anciens ainsi disloqués et dans le tissu inflammatoire qui va les entourer, le milieu devenant plus favorable, les bacilles de Koch vont se multiplier et métastaser alentour par contiguïté, ou plus lointainement, entraînés alors par les courants circulatoires. A partir des bacilles et des foyers bacillaires pourront à leur tour diffuser en quantité plus ou moins notable selon les cas des complexes bacillo-cellulaires (de nombreux polynucléaires ayant été détruits par les poisons du bacille de Koch), et ces complexes vont jouer eux-mêmes le rôle d'antigènes déchaînants, et déclencher des accidents allergiques sévères ou non, poussées congestives périfocales, dilatations vasculaires périfocales, fièvre, etc. Ces antigènes déchaînants sont donc

(4) PAUL BORDET, (*C. R. Soc. biol.*, t. CVI, 1931, n° 13, p. 1251) ; Mécanisme du phénomène de Shwartzman (*C. R. Soc. biol.*, t. CXIV, 1933, n° 31, p. 574). — HENRI BARUK, Action de l'exotoxine colibacillaire neurotrope de Vincent chez le cobaye sain et le cobaye tuberculeux (*C. R. Soc. biol.*, t. CXIV, 1933, n° 32, p. 626).

(5) Voy. *La Médication antithermique dans la tuberculose, les fièvres typhoïdes, etc.* (J.-B. Baillière, éditeur, 1934, p. 6 et 7) et Rapport entre l'allergie et l'immunité dans la tuberculose (*Paris médical*, 11 février 1933).

d'*origine endogène* dans ce cas (1). *L'hérédité de terrain, d'autre part, n'est pas niable dans de nombreux cas de tuberculose évolutive.*

Origine exogène. — Mais, dans d'autres cas, les antigènes déchaînants peuvent être d'*origine exogène :* Si, par exemple, un sujet allergique est mis longtemps en contact avec un milieu plus ou moins fortement bacillifère *ou même parfois à la suite d'un contact plus bref*, ou à la suite de l'injection, dans un but thérapeutique ou autre, d'agents antigéniques divers à dose trop élevée, les *bacilles exogènes* ou les antigènes pénétrant dans l'organisme pourront jouer le rôle d'antigènes déchaînants, entraînant des réactions allergiques, et *réveiller ainsi des foyers tuberculeux anciens et latents.* Il se produira ainsi, si l'ont peut dire, des faits de *contagion sans contagion.* De tels faits sont moins rares qu'on ne pourrait le supposer, et l'on en pourrait citer des exemples assez nombreux. (Chez l'individu vraiment anergique, cas relativement rare, la contagion vraie par bacilles de Koch exogènes peut, bien entendu, s'observer, le terrain étant plus favorable au développement des bacilles dans l'organisme.)

Quand l'antigène déchaînant sera constitué par des bacilles *vivants* d'origine exogène, les conséquences pathologiques sont évidemment souvent plus graves que s'il s'était agi de bacilles morts, ou de substances extraites des bacilles. En effet, les bacilles vivants pénétrant dans l'organisme vont végéter, et pourront dans certains cas passer dans la circulation et donner naissance à de nouveaux *foyers locaux*, d'où diffuseront d'une manière *persistante*, et c'est ce qui fait justement la gravité, des quantités nouvelles d'antigènes déchaînants. Mais il faut faire ici une réserve extrêmement importante :

Il est à noter que, si les faits de contagion entre individus allergiques sont pratiquement rares, c'est que d'une part le terrain allergique est peu favorable à la multiplication des bacilles, et que d'autre part l'absorption en quantité suffisante de bacilles d'origine exogène n'est pas très fréquente. Si les antigènes déchaînants que constituent des bacilles vivants d'origine exogène sont, comme c'est le plus souvent le cas, absorbés progressivement, et en quantité très faible, ils jouent plutôt un rôle désensibilisant, anti-anaphylactique, *qu'un rôle générateur de choc et de réactivation De plus, l'organisme a le temps d'éliminer par les émonctoires, ou de détruire au fur et à mesure de leur pénétration dans l'organisme, les bacilles absorbés.*

Mais il est certains cas où les sujets peuvent se trouver en état d'*hyperallergie*: chez des individus hyperergiques, une simple cuti-réaction à la tuberculine peut quelquefois déchaîner des réactions allergiques sévères. Nous avons vu personnellement une poussée fébrile à 40° qui a duré plusieurs semaines, et s'est accompagnée d'un gros foyer congestif de condensation pulmonaire, survenue chez un enfant à la suite d'une simple cutiréaction à la tuberculine pratiquée selon toutes les règles de l'art.

Il peut donc ne pas être indifférent de répéter trop souvent de simples cutiréactions, et il paraît nécessaire d'attirer l'attention sur ce point.

S'il est, en effet, très utile que la plupart des sujets soient mis dans un état allergique, et le grand mérite de la vaccination par le BCG est justement de produire chez les jeunes enfants cet état allergique, il n'en est pas moins vrai que cet état allergique ne préserve que dans une certaine mesure lesdits sujets, qui sont à tous moments exposés à des « réactivations » du fait d'antigènes déchaînants, soit d'origine endogène, soit d'origine exogène.

Il s'ensuit que, chez des sujets allergiques ou déjà vaccinés antérieurement *per os*, des inoculations sous-cutanées et surtout des réinoculations d'émulsion de BCG peuvent ne pas être sans inconvénient dans certains cas, si elles ne sont pas faites à des doses très faibles.

(1) La notion de quantité d'antigène libérée et du temps que dure cette libération est à considérer. Plus la diffusion d'antigène déchaînant dans l'organisme est brutale, et plus les quantités d'antigènes libérées sont importantes, plus les accidents allergiques déchaînés seront sévères et durables. De faibles doses d'antigène libérées progressivement ou passagèrement déchaîneront en général, mais *pas toujours*, des accidents allergiques, des « poussées » plus bénignes ou plus éphémères. Dans certains cas, elles déchaîneront des « équivalents bacillaires » : crises asthmatiformes, poussées rhumatismales, érythème noueux, etc. L'injection à *très faibles doses* d'antigènes tuberculiniques détermine en général, chez les sujets sensibles, de petites réactions générales, locales ou focales passagères et bénignes. Il faut distinguer l'allergie localisée, les réactions allergiques humaines expérimentales et diagnostiques provoquées par des doses infimes d'antigène (cutiréaction à la tuberculine par exemple), des phénomènes d'« allergie à grand spectacle », poussées évolutives, etc., provoqués par des doses *continues* et plus importantes d'antigène. Mais, ainsi que nous le verrons plus loin, des quantités infimes d'antigène tuberculinique peuvent provoquer parfois des réactions allergiques sévères.

Le BCG devrait être uniquement réservé au nourrisson indemne de toute tuberculisation. Chez les individus plus âgés, et *indemnes de signes cliniques et radiologiques de tuberculose*, la présence à un moment donné d'une cutiréaction négative à la tuberculine est-elle suffisante pour conclure avec une certitude absolue à l'absence de toute tuberculisation antérieure ? nous ne saurions l'affirmer. *Quelle que soit la très grande valeur de la cutiréaction à la tuberculine, il est des cas indiscutables* chez l'adulte *où la négativité d'une cutiréaction ne signifie qu'un état plus ou moins momentané d'anergie cutanée, sans plus, et sans qu'on ait le droit de tirer de cette constatation des conclusions trop étendues, autorisant une thérapeutique préventive susceptible d'amener des accidents allergiques* (1). Une telle thérapeutique pourra être tentée, mais à doses extrêmement prudentes.

Notre conclusion sera la suivante :

Il importe avant tout, chez les tuberculeux et les tuberculisés, d'éviter les accidents allergiques violents.

La constatation chez un individu d'un état d'allergie cutanée à la tuberculine ne permet pas d'affirmer que cet individu, *moins menacé évidemment de contagion qu'un individu vraiment anergique*, ne pourra pas cependant être exposé à un moment donné à une réactivation endogène ou exogène, soit même à une contagion vraie. Pour rares que soient, chez les individus allergiques, la contagion, ou les réactivations exogènes, elles n'en existent pas moins dans certaines circonstances. Parfois même un fléchissement organique et une réactivation endogène peuvent rendre le sujet plus réceptif à des antigènes exogènes (extraits bacillaires, ou bacilles vivants qui trouvent un terrain plus propice à leur prolifération), et ainsi des contaminations et des accidents de sensibilisation à la fois endogènes et exogènes peuvent se produire. On voit donc que le problème de la contagion tuberculeuse n'est pas un problème simple. Une multiplicité de facteurs complexes permanents ou occasionnels peuvent entrer en jeu. Il ne s'agit pas, quand on envisage cette importante question, dont nous n'avons pu qu'esquisser l'étude dans cet article, de se montrer résolument « contagionniste ou anticontagionniste ». Les faits imposent une opinion plus nuancée.

(1) MM. AMEUILLE et CHEVALLEY ne disent-ils pas, dans une récente conférence faite à la *Société des médecins des dispensaires O. P. H. S* : « Nous estimons que la cutiréaction doit être pratiquée systématiquement à l'âge scolaire, mais qu'il ne faut pas se faire illusion sur la portée de cette enquête et ses conséquences thérapeutiques. Nous pensons que l'obligation peut en être évitée par la collaboration des médecins non fonctionnaires et des multiples organismes de soins qui couvrent le territoire de Paris et de sa banlieue.

Il ressort, des considérations qui précèdent, que *les mesures prophylactiques édictées jusqu'à ce jour pour éviter ce qu'on appelait la contagion sont plus que jamais de mise, quelle que soit la rareté relative des faits de contagion ou de réactivation exogène.*

Il conviendra enfin de n'employer aucun antigène ou agent thérapeutique à des doses telles qu'elles puissent faire éclore des poussées évolutives, qui constituent le plus souvent des accidents allergiques.

Il est possible que, dans certains cas rares, des réactions allergiques assez violentes déchaînées par des antigènes tuberculiniques injectés par voie hypodermique puissent modifier le terrain dans un sens défavorable au développement et à la multiplication des bacilles de Koch. C'est ce qui explique certains résultats favorables obtenus après la première tuberculinothérapie de Koch, ou certains autres traitements tuberculiniques. Mais, la plupart du temps, les réactions allergiques violentes constituent par elles-mêmes un danger suffisant du fait des destructions bacillaires et des résorptions toxiques d'antigènes déchaînants qu'elles peuvent entraîner et des réactions neuro-végétatives qui peuvent se produire pour que le but de la thérapeutique soit surtout de les éviter. Seule, actuellement, l'antigénothérapie à faibles doses doit être employée. Si l'on tente la tuberculinothérapie de la tuberculose, ce ne devra plus être qu'à doses très faibles, fractionnées, prudentes.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TRANSFUSION SANGUINE (1)

PAR

Antoine D. CODOUNIS
Professeur agrégé à la Faculté de médecine d'Athènes,
Membre correspondant de la Société médicale
des hôpitaux de Paris,
Lauréat de l'Académie de médecine de Paris.

Il est certain que c'est surtout depuis la découverte des groupes sanguins par Janski (1907) et Moss (1910) que la transfusion est entrée dans l'arsenal thérapeutique de la pratique courante. Restée pendant longtemps l'apanage de la chirurgie et de la gynécologie, la transfusion n'a acquis son développement actuel que quand elle a passé dans le domaine de la médecine et, dès lors, a commencé sa phase vraiment scientifique. Il va sans dire, d'ailleurs, étant donné que les conditions de la pratique médicale donnaient le temps nécessaire de suivre aussi longtemps qu'il fallait les malades transfusés, et de faire toutes les constatations cliniques et toutes les recherches biologiques ou humorales capables d'expliquer dans bien des cas les réactions constatées au cours de cette thérapeutique nouvelle.

C'est ainsi que nous avons assisté, dans un laps de temps assez court, non seulement à la simplification de technique qui fait presque de la transfusion une simple injection intraveineuse, mais encore à l'explication d'une série de réactions et de phénomènes biologiques qui apparaissent dans la pratique de la transfusion et qui ont permis de préciser dans une certaine mesure les indications et les contre-indications de celle-ci.

Il faut avouer néanmoins que, malgré toutes ces belles recherches, en tête desquelles il faut citer celles de Hayem, Jeanbrau, P. Émile-Weil, Tzanck, Gosset, P. Chevallier, Jubé, Liège et tant d'autres, et les ouvrages qui ont paru dans ces dernières années, par lesquels la vulgarisation de la transfusion sanguine a eu une extension considérable, bien des points obscurs existent encore à ce sujet.

En effet, il arrive souvent de constater qu'à côté de cas dans lesquels les bienfaits de cette thérapeutique sont non seulement utiles, mais vraiment salutaires, surviennent des accidents inattendus et parfois désastreux en dehors de toute cause d'incompatibilité et malgré toutes les précautions possibles prises au préalable.

De ces faits se dégage une série de devoirs pour tous ceux qui ont eu l'occasion de diriger des services de médecine et de chirurgie ou des centres spéciaux de la transfusion sanguine, et qui, par conséquent, ont pratiqué un nombre important de transfusions.

Du moment qu'on nous a amenés à ce point tout à fait opposé de considérer la transfusion comme une simple injection intraveineuse et que, de tous les côtés, non seulement on incite, mais on encourage le praticien à pratiquer la transfusion, nous sommes obligé de préciser davantage les indications et les contre-indications de cette thérapeutique, et surtout de faire connaître et avertir le praticien qu'il doit être prudent et ne pas abuser de la transfusion, étant donné que, malgré la fixité des groupes sanguins, il existe encore certains facteurs qui échappent à nos investigations et qui, comme il a été dit, sont capables de donner des accidents graves et parfois même désastreux.

Ayant eu l'occasion, dans ces dernières années, de pratiquer une série de transfusions sur un certain nombre de malades hospitalisés dans la IIe Clinique médicale de la Faculté d'Athènes, dirigée par notre maître, le professeur W. Bensis, aussi bien que chez des malades de notre clientèle personnelle, nous avons cru aussi de notre devoir d'apporter ici, sommairement, les résultats des observations cliniques et biologiques que nous avons pu faire. Ainsi, ce qui va suivre ne sera pas une étude comparative ou critique des faits observés par d'autres auteurs, mais une simple énumération de constatations personnelles que nous voulons jeter dans la masse des contributions sur ce sujet et qui, peut-être, serviront à ceux qui voudraient, dans la suite, en faire la synthèse. Nos recherches ont porté sur 65 malades atteints de différentes affections sur lesquels nous avons pu pratiquer plus de 150 transfusions sanguines. Abstraction faite des cas dont, malgré notre volonté, nous n'avons pas pu suivre ni l'évolution clinique, ni les modifications humorales, nous ne donnons, ici, que les résultats procurés par l'observation clinique et biologique de 49 cas.

Dans la majorité des cas, nous avons trans-

(1) Clinique médicale de la Faculté d'Athènes. Directeur : Professeur W. BENSIS.

fusé du sang pur au moyen de l'appareil de Mayer, quelquefois de Tzanck ou de Jubé. Dans un certain nombre de cas, nous avons transfusé alternativement, chez les mêmes malades, tantôt du sang citraté, tantôt du sang pur, afin d'avoir une idée comparative sur l'ensemble des réactions cliniques et humorales engendrées par ces deux espèces de transfusion.

Le contrôle du sang du receveur et du donneur s'effectuait, d'une part, au moyen de l'hæmotest sec de l'Institut sérothérapique de Vienne et, d'autre part, par la réaction directe croisée ; et nous pouvons dire que nous n'avons jamais constaté d'accident dû à l'incompatibilité sanguine. Les donneurs, toutes les fois qu'il était possible, avait été choisis parmi les plus jeunes parents du patient. Autrement, nous prenions des donneurs du Centre de transfusion de la Croix-Rouge hellénique, admirablement organisé par le directeur de la Clinique chirurgicale, le Dr M. Macas.

Ainsi les recherches que nous avons pu faire, nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

A. **Remarques cliniques.** — 1o **Dans les maladies du sang** dans lesquelles nous avons pu pratiquer des transfusions, telles que l'anémie pernicieuse du type Biermer, les anémies graves secondaires, aplastiques, etc., les anémies pernicieuses de la grossesse, les états hémorragipares : purpuras, hémogénie, etc., l'ictère hémolytique acquis, la bilieuse hémoglobinurique, la transfusion sanguine, sans être la thérapeutique spécifique, est un des meilleurs traitements adjuvants que nous possédions à l'heure actuelle, dans certaines périodes de ces états morbides, à la condition qu'on n'en abuse pas.

A considérer l'instabilité humorale que présentent les malades atteints des affections ci-dessus, il y aura grand profit à n'utiliser que de petites transfusions sanguines. Ces transfusions, de préférence de sang pur, seront répétées, et l'on ne dépassera pas 50, 100, 150 ou 250 centimètres cubes. Les indications de cette technique nous semblent être :

a. La déglobulisation au-dessous de 1 million 500 000 globules rouges avec mauvais état général ;

b. Les formes d'anémie avec signes nerveux délires, insomnie, agitation, myélites, etc.) ;

c. Les cas où les autres thérapeutiques spécifiques (hépatothérapie, gastrothérapie, traitement ferrique, vitaminique, etc...) ont échoué.

En procédant ainsi, on est souvent surpris de constater une curieuse amélioration de la tolérance vis-à-vis des thérapeutiques spécifiques : certains malades qui vomissaient, dont l'appétit était presque complètement aboli, qui ne supportaient ni les extraits hépatiques, ni les extraits gastriques, pouvaient tolérer après une simple transfusion sanguine des doses considérables d'extrait de foie ou d'estomac, etc., et continuer, par conséquent, leur traitement spécifique dans la suite.

2o **Dans la lymphogranulomatose maligne et les leucémies,** il nous paraît que la transfusion ne constitue qu'un traitement palliatif ayant pour but de prolonger si possible la vie des malades ou leur permettre de subir un traitement chirurgical ou par les rayons X. De même, nous pouvons dire aussi dans les anémies néoplasiques.

3o **Dans les infections streptococciques** : endocardites malignes, infections puerpérales, septicémies de cause indéterminée, la transfusion ne nous paraît pas donner de résultats satisfaisants, non plus que l'immunotransfusion. Mais, sur ce point, il faut encore continuer les recherches.

4o **Dans les maladies médico-chirurgicales** : gastrorragies abondantes à la suite d'ulcère de l'estomac, du pylore ou du duodénum, gastrorragies et entérorragies de causes dyscrasiques ou indéterminées, anémies post-hémorragiques : hémorroïdaires, métrorragies, etc., la transfusion sanguine trouve son indication majeure, si elle est pratiquée à temps, parce que, à notre avis, non seulement elle remplace la masse sanguine et les éléments figurés et colloïdaux nécessaires, mais elle constitue un des meilleurs hémostatiques.

Ce pourquoi nous croyons qu'il ne faut pas hésiter à pratiquer précocement une transfusion massive de 200 à 550 centimètres cubes et même davantage dans tous les cas de gastrorragies ou d'entérorragies qui ne cessent pas par les hémostatiques habituels, sans attendre la déglobulisation extrême du sujet, et, en plus, de continuer les jours suivants la thérapeutique sanguine par de petites doses quotidiennes de transfusions intramusculaires

dans tous les cas pour lesquels une opération est discutable.

Et il n'est pas étonnant de voir des gastrorragies qui ne cédaient à aucun traitement usuel cesser par enchantement après une simple transfusion de 150 ou 250 centimètres cubes de sang pur.

Si l'on est obligé ultérieurement de refaire des transfusions chez un même malade, fût-ce après un laps de temps de deux ans, comme il nous est arrivé de le faire, on n'hésitera pas à le faire, mais on les fera précéder par une désensibilisation selon la méthode de Besredka.

Quant à la transmission des maladies contagieuses, nous ne l'avons personnellement jamais observée.

5° **Réactions.** — Une seule fois, nous avons constaté une réaction grave dans un cas d'anémie pernicieuse du groupe III, qui a reçu d'un donneur de groupe IV, et trois fois des réactions légères chez des malades de groupes II et III qui ont reçu aussi de donneurs universels. Ces réactions étaient minimes et consistaient en frissons suivis d'une élévation thermique qui cessaient trois ou quatre heures après la transfusion.

Il nous semble donc préférable, chaque fois qu'il sera possible, d'employer des donneurs du même groupe, surtout dans les transfusions médicales, étant donné que l'instabilité humorale est presque constante dans toutes les affections internes justiciables de la transfusion.

Le sang que nous avons transfusé chaque fois variait de 50, 100, 150 à 250, quelquefois nous sommes arrivé à 400 centimètres cubes, une fois à 600 centimètres cubes dans un cas d'anémie pernicieuse grave ayant abouti à la guérison ; et une autre fois à 550 centimètres cubes dans un cas d'ulcère du duodénum, sans aucun inconvénient.

6° **Technique.** — En ce qui concerne la méthode de transfusion, sans nier l'innocuité du sang citraté et les autres avantages de ce procédé : simplification de technique, etc., nous sommes plutôt partisan de transfuser du sang pur, pour les raisons suivantes :

a. Parce que, sur un nombre de plus de 150 transfusions, nous avons observé trois fois seulement de légers frissons suivis d'élévation thermique passagère, et cela chez des malades qui ont reçu de donneurs IV, tandis qu'ils appartenaient aux groupes II ou III ;

b. Parce que, au contraire, dans l'immense majorité des cas avec du sang citraté, nous avons eu des réactions fébriles, quelquefois de l'œdème des paupières avec frissons et une aggravation de l'état général pendant les cinq ou les six premières heures qui suivaient la transfusion, phénomènes qui, heureusement, passaient dans la suite.

En plus, très souvent, nous avons constaté une augmentation de l'urée sanguine avec une baisse de la réserve alcaline et une réaction très lente du système hémopoiétique (apparition de globules granuleux, de plaquettes, etc.) ;

c. Parce que la survie même de globules rouges transfusés dans du sang citraté nous paraît plus courte que celle de ceux transfusés dans du sang pur.

Ainsi, il est bien connu que, après chaque transfusion, le taux de la bilirubine sanguine augmente par suite d'une hyperhémolyse. Cette destruction des globules rouges transfusés est heureusement lente et présente différents degrés selon l'instabilité humorale des malades. Mais, en tout cas, elle se produit dans un laps de temps analogue à peu près à celui de globules rouges normaux. Au contraire, en faisant des courbes de la bilirubinémie chez les mêmes malades soumis aux mêmes conditions, tantôt à la transfusion au sang citraté, tantôt au sang pur, nous avons constaté que l'hyperbilirubinémie survenait plus précocement quand nous transfusions du sang citraté que du sang pur. Ce fait nous permet de conclure que, pendant la transfusion citratée, la survie des globules rouges est plus courte du fait d'une fragilité accentuée.

Si la tension artérielle était très basse avant la transfusion, elle s'élève de 1 à 2, tandis que le pouls devient plus net et lent, sauf en cas de réaction (sang citraté, etc.) où elle devient plus rapide.

Nous n'avons pas constaté de phénomènes de choc cardiaque. La respiration devient aussi plus superficielle, sauf en cas de réaction. Quelquefois on constate aussi des vomissements.

Quant au système nerveux, en cas de délires, insomnie, agitations, etc., on constate une disparition rapide de tous ces symptômes morbides si le résultat de la transfusion est favorable.

Appareil urinaire : pendant la transfusion citratée, laquelle nous estimons qu'il vaut

mieux la conserver, toutes les fois que la transfusion au sang pur n'est pas possible, plutôt dans les maladies médico-chirurgicales et gynécologiques, nous avons constaté des douleurs lombaires avec une oligurie et présence de traces d'albumine dans l'urine et de globules rouges. Nous n'avons pas constaté une néphrite vraie ou une hématurie.

Signes subjectifs : les malades, au cours d'une transfusion d'action favorable, accusent le plus souvent une sensation de bien-être.

B. Remarques biologiques. — 1° **Globules rouges.** — Le nombre de globules rouges augmente progressivement dès le début de la transfusion tant qu'elle a exercé une action favorable, mais quelquefois, malgré une influence très nette de la transfusion sur l'état général et l'augmentation initiale des globules rouges, cinq ou huit jours après, on constate une baisse du nombre de ceux-ci et ensuite une nouvelle élévation. Cette baisse coïncide bien avec une augmentation de la bilirubinémie, et nous devons l'attribuer à la vie terminale des globules rouges transfusés.

Dans l'anémie pernicieuse, toutes les fois que la transfusion agit efficacement, on constate une augmentation du nombre de globules granuleux qui revient dans la suite à la normale.

La mégacariocytose rétrocède, tandis que les mégaloblastes disparaissent et les monoblastes deviennent plus rares.

2° **Globules blancs.** — Le nombre de globules blancs augmente aussi toutes les fois que la transfusion est bien supportée, mais quelquefois on constate un abaissement avec présence des éosinophiles, surtout en cas de transfusion citratée. L'augmentation des globules blancs concerne surtout les polynucléaires neutrophiles. Présence aussi de quelques métamyélocytes. En cas de réaction, il y a inversion de la formule leucocytaire. L'éosinophilie est presque constante après la transfusion, bien qu'elle soit minime.

3° **L'hémoglobine** suit la courbe des globules rouges.

4° **Plaquettes sanguines** : les globules augmentent toujours après la transfusion dans tous les cas, mais surtout avec du sang pur et dans les cas de purpura et d'hémogénie où l'augmentation est plus rapide et plus stable.

5° **Temps de coagulation** : diminue ou reste à la valeur initiale.

6° **Temps de saignement** : diminue considérablement et revient à la normale surtout dans les cas d'hémogénie bien influencés.

7° **Urée sanguine** : dans les transfusions au sang citraté, on constate souvent une augmentation de l'azotémie passagère, accompagnée quelquefois par une baisse de la réserve alcaline. Dans la transfusion au sang pur, cette augmentation de l'urée fait défaut. Quelquefois même on observe une diminution de l'azotémie. Une azotémie légère jusqu'à 1 gramme p. 1 000 ne doit pas être considérée comme une contre-indication de la transfusion.

8° **Réserve alcaline** : avant la transfusion, nous l'avons signalée quelquefois augmentée. Après la transfusion, elle revient à la normale. En cas de réaction, on constate une légère baisse de la réserve alcaline.

9° **Cholestérol** : Dans les anémies, la cholestérolémie après la transfusion augmente, tandis que, dans d'autres états morbides, ou bien elle reste aux valeurs initiales, ou bien elle s'élève légèrement.

10° **Glycémie** : sur 6 cas, nous n'avons constaté aucune modification du taux de la glycémie après la transfusion. Sur 3 cas, elle était légèrement abaissée, tandis que sur 6 cas elle était augmentée.

11° **Bilirubinémie** : comme nous l'avons indiqué plus haut, aucun test biologique ne peut mieux nous servir, pour l'évaluation de l'hémolyse et de la destruction de globules rouges transfusés, que les variations de la bilirubinémie. C'est ainsi que nous avons vu, en faisant les courbes de celle-ci, avant et après la transfusion, qu'on constate que la bilirubine sanguine augmente quatre à six jours après la transfusion, et que cette augmentation est plus rapide et plus accentuée pendant la transfusion citratée ;

12° **Sédimentation globulaire** : la réaction de sédimentation globulaire est aussi un des meilleurs tests biologiques et peut très bien nous guider sur l'efficacité ou la non-efficacité de la transfusion dans les différentes affections. Ainsi, en faisant la courbe de la vitesse de sédimentation avant et après la transfusion, on voit bien que toutes les fois que l'effet de la transfusion est favorable, la valeur de la vitesse de sédimentation revient progressive-

ment à la normale, tandis que, dans le cas contraire, l'accélération est plus accentuée.

Nous pouvons conclure, en résumé de nos constatations personnelles, que :

1° Dans les maladies médicales, la transfusion sanguine est un moyen thérapeutique de grande valeur, à la condition de n'en pas abuser et de s'en tenir à de petites quantités répétées, 50 à 200 centimètres cubes selon la gravité des cas.

Dans les affections médico-chirurgicales, au contraire, et dans les anémies post-hémorragiques en général, on est autorisé à faire des doses beaucoup plus importantes, 200 à 600 centimètres cubes ;

2° Il est préférable, chaque fois que la chose sera possible, d'employer du sang pur plutôt que du sang citraté, et de préférence du sang de même groupe. Des examens biologiques, et notamment des courbes comparatives de bilirubinémie, nous ont montré, en effet, que les globules de sang citraté étaient plus fragiles et vivaient moins longtemps que les globules de sang pur. D'ailleurs, les réactions cliniques sont plus fréquentes avec le sang citraté qu'avec le sang pur.

LES ADÉNOPATHIES ET LA FORMULE HÉMOLEUCOCYTAIRE DANS LA RUBÉOLE

LEURS RAPPORTS CONSIDÉRATIONS GÉNÉTIQUES

PAR

R. CROSNIER

Sur un ensemble de 200 à 300 cas de rubéole que nous avons pu observer et traiter dans notre service, il nous a paru intéressant d'étudier sur une centaine d'entre eux le caractère des adénopathies et celui de la formule hémoleucocytaire, et d'analyser pendant la période d'état leurs rapports respectifs.

1° Un point classique est bien acquis : c'est l'importance diagnostique de ces adénopathies multiples, qui, contemporaines de la période d'invasion, précèdent généralement l'éruption et lui survivent un temps plus ou moins long — trois semaines, un mois...

2° Par contre, il serait abusif, voire inexact, de prétendre décrire un ordre d'apparition bien défini (ganglions sous-angulo-maxillaires, puis sous-maxillaires et occipitaux, etc.).

Outre que ces localisations sont les moins constantes, comme nous le verrons, il n'apparaît pas que certaines d'entre elles puissent être considérées, ainsi qu'on a pu le dire, comme le reflet d'une angine érythémateuse ou d'une rhino-pharyngite concomitantes.

Il est vraisemblable, au contraire, qu'il s'agit d'une réaction du système lymphatique périphérique — en général déclenchée par le virus de la maladie — tant et si bien que Glanzmann l'a définie une lymphoblastose bénigne, par opposition à la lymphoblastose maligne leucémique.

Hâtons-nous cependant d'ajouter que le terme générique de lymphoblastose traduit ici un processus d'activité passagère du système lymphopoiétique sans décharge dans le sang circulant des éléments jeunes prénommés.

Nous verrons d'ailleurs plus loin la part qu'il y a lieu de réserver, à notre sens, à l'hyperfonctionnement du système réticulo-endothélial.

Les remarques personnelles concernant ces adénopathies peuvent être schématisées ainsi qu'il suit :

A. **Caractères généraux.** — Ganglions de volume variable suivant les localisations — depuis la grosseur d'un pois à celle d'une grosse noisette et plus — mobiles, roulant sous le doigt, non adhérents à la peau, indolores ou peu douloureux (exception faite toutefois pour les localisations axillaires), isolés, en chapelets ou confluents, de consistance à la fois ferme et élastique, généralement indépendants (même quand ils sont multiples), arrondis ou ovalaires, parfois aplatis, suivant les cas et les localisations.

B. **Caractères particuliers.** — Les localisations rigoureusement constantes ou presque sont celles de l'aine, de l'aisselle et de la gaine du sterno-cléido-mastoïdien.

	p. 100.		p. 100
Ganglions inguinaux..	98	Bilatéraux.	98
sterno-mastoïdiens.....	98	Bilatéraux.	97
axillaires............	98	Bilatéraux.	90

1° Le volume particulier, bien que réduit, des adénopathies inguinales les différencie des adénites banales de cette région souvent

observées, mais toujours réduites (micropoly-adénites ou micro-adénites).

Il n'est pas rare de pouvoir, dans certains cas, distinguer la part qui revient aux unes et aux autres, par une exploration un peu fine, mais il n'est pas interdit de penser aussi que certaines réactions ganglionnaires caractéristiques ne sont souvent autres que les adénites inflammatoires banales, qui subissent momentanément une hyperactivité folliculaire.

En tout cas, leur volume est très généralement notablement inférieur à celui des localisations axillaires.

2° Les adénopathies axillaires sont, à notre avis, les plus significatives parmi les diverses localisations, en raison même de leur siège, de leur rareté habituelle dans les circonstances ordinaires chez les individus normaux et de leur volume, qui est de beaucoup le plus important. Les ganglions sont uniques ou multiples, souvent un peu aplatis dans le sens antéro-postérieur. On les repère de préférence au creux axillaire proprement dit, bien qu'on puisse parfois aussi les rencontrer sur les parois et les lignes axillaires suivant la prédominance des groupes intéressés (brachial, thoracique, sous-scapulaire, intermédiaire).

Des diverses adénopathies de la rubéole, ce sont les moins indolores à la palpation, probablement en raison du paquet nerveux du creux de l'aisselle et des filets du plexus.

Chose curieuse, ces adénopathies sont plus fortement accusées du côté gauche (28 fois sur 98, contre 4 fois pour le côté droit) sans qu'on puisse trouver à cette constatation une explication d'ordre anatomique.

3° Les adénopathies sterno-cléido-mastoïdiennes, dont Hallé fait une localisation élective, se trouvent sous la gaine du muscle ou plus fréquemment en arrière de lui ; elles sont le plus souvent bas situées, multiples, isolées ou en chaînettes, de volume quelquefois comparable à celui de certaines adénopathies axillaires moyennes, sans interruption parfois avec les éléments du groupe sus-claviculaire quand ceux-ci existent.

4° C'est ensuite par ordre de fréquence décroissante :

Les adénopathies :

sous-maxillaires	59 p. 100.		
sus-claviculaires	58	—	
angulo-maxillaires	57	—	(dont 3 fois unilatérales).
sous-mentales	48	—	
occipitales	42	—	(dont 9 fois unilatérales).
épitrochléennes	7	—	

La signification pathognomonique des adénites sous-maxillaires et sous-mentales n'a qu'une valeur restreinte en tant que localisation isolée, en raison de la préexistence d'états rhino-pharyngés aigus, subaigus, chroniques ou latents. Elle reprend toute sa signification quand ces adénopathies ne sont qu'une partie des diverses localisations lymphatiques.

Les ganglions occipitaux doivent être soigneusement recherchés, car ils sont souvent minuscules et peu extériorisés ; en outre, certaines localisations rétro-mastoïdiennes peuvent être également le reflet de l'hyperactivité générale du système lymphopoiétique.

Les adénopathies sus-claviculaires doivent parfois être recherchées assez profondémen derrière la clavicule.

Quant aux ganglions épitrochléens, ils demeurent rares, ainsi qu'en témoigne la statistique présente.

Les adénopathies de la rubéole ont une telle signification clinique qu'elles permettent, ainsi que nous l'avons remarqué dans maintes circonstances, d'étayer rétrospectivement le diagnostic de l'affection ou de le poser fermement, soit qu'il s'agisse d'une éruption transitoire et fugace (de quelques heures parfois), soit que celle-ci apparaisse particulièrement discrète. C'est souligner l'importance de cette donnée en milieu épidémique, surtout quand, dans une même collectivité, on constate simultanément l'éclosion de cas de rougeole et de rubéole, ainsi que nous l'avons vu récemment.

Par ailleurs, et dans les mêmes circonstances d'épidémies intriquées, la mise en évidence de ces adénopathies permet aussi de trancher un diagnostic hésitant ; c'est le cas en particulier de certaines rubéoles à début fébrile avec catarrhe oculo-nasal prononcé et éruption marquée, tous signes qui, réunis, pourraient en faire des états singulièrement voisins de la rougeole ou identifiés à elle.

Aussi bien la notion des anamnestiques garde-t-elle peu de valeur réelle.

... En effet, l'éruption rubéoliforme peut être précédée immédiatement ou les jours précédents d'un malaise vague avec catarrhe, comme le fait est courant pour les rougeoles frustes. Il faut aussi tenir compte de la négligence de certains sujets qui, peu portés à

s'observer, prétendent avoir ressenti ces signes prémonitoires avant l'apparition de l'éruption. La discrétion de certains exanthèmes rubéoliques, leur installation insidieuse sans troubles fonctionnels appréciables ont pu, dans certains cas, passer inaperçus un jour ou deux, si bien que, lorsque ces sujets sont examinés ou hospitalisés, l'éruption est en plein déclin ou a complètement disparu.

Aussi bien est-ce alors le recours à l'examen des carrefours ganglionnaires qui s'impose.

Depuis qu'Hiderbrand et Thomas, en 1901, ont défini l'état sanguin au cours de la rubéole, il semble que tout ait été dit sur la question, mais la formule généralement adoptée (leucopénie avec polynucléose très rapidement suivie de lymphocytose ou monocytose) n'est certes pas univoque, et c'est ce que nous allons nous efforcer de démontrer.

Les formules hémoleucocytaires que nous avons pratiquées ont été très sensiblement faites au même moment pour chacun de nos 92 malades (premier jour de la période d'état). Voici du reste nos constatations :

1° La proportion des polynucléaires neutrophiles a été trouvée sensiblement normale sur une cinquantaine de cas (52). Dans 22 formules, nous avons observé une hypergranulocytose et dans 5 cas une proportion de neutrophiles supérieure à 77 p. 100.

2° En ce qui concerne les éosinophiles, il est exact de dire que ces éléments ne disparaissent pas du sang, comme dans le cas habituel des maladies infectieuses ; Nægeli et Glanzmann ont même avancé que leur nombre était parfois augmenté, voire important.

Personnellement, chez 34 sujets sur 92, nous avons vu que leur chiffre était supérieur à 2 (3-4), et chez 10 d'entre eux on en comptait 5 et plus.

3° La lymphocytose vraie n'a été reconnue que 21 fois sur 92, les chiffres les plus élevés de lymphocytes ayant été de 44 et 51, si bien que, sur l'ensemble de nos observations, la formule mononucléée la plus importante s'est trouvée être la suivante : lymphocytes, 51 ; monocytes, 14 ; plasmocytes, 3 ; polyneutrophiles, 31 ; polyéosinophiles, 1.

4° La monocytose est sans contredit la caractéristique essentielle et fondamentale de la formule de la rubéole. Si, pour 12 cas, nous avons noté un chiffre normal de 4 monocytes, dans 80 frottis nous avons trouvé une monocytose très manifeste, parfois fort notablement élevée avec un taux maximum de 25 p. 100.

5° Quant aux plasmocytes, que nous identifions aux cellules de Turk, nous les avons observés 43 fois sur 92 (chiffre supérieur à 1, jusqu'à 7 p. 100).

En conséquence, les déductious auxquelles nous aboutissons sont les suivantes :

1° Il n'existe pas de rapports évidents entre le caractère et l'importance des ganglions et l'intensité vraie de l'éruption, puisque c'est fréquemment sur la seule constatation des adénopathies qu'on diagnostique rétrospectivement une rubéole discrète ou fugace.

2° On ne peut pas davantage établir une relation significative entre ces adénopathies et la prédominance de tels éléments leucocytaires, si bien que nous ne partageons pas l'opinion de Glanzmann, suivant laquelle il existerait un rapport entre l'importance de ces adénopathies et la proportion plus ou moins élevée des plasmocytes.

3° Il est possible de voir coexister une hyperpolynucléose et une hypermonocytose associées (exemple : polynucléaires, 67 ; monocytes, 16 — polynucléaires, 78 ; monocytes, 10 —polynucléaires, 74 ; monocytes, 9, etc.).

4° La proportion respective de la polynucléose et de la lymphocytose est sensiblement identique (hypergranulocytose : 22/92 ; lymphocytose, 21/92).

5° La monocytose et la plasmocytose demeurent les caractères pathognomoniques de la formule sanguine rubéolique. Il semble donc que le terme assez vague et de sens général de « mononucléose » utilisé schématiquement par Lesieur et Jacquet devrait laisser la place à celui de monocytose.

D'ailleurs, cette dénomination de mononucléose, outre qu'elle groupe des éléments de genèse différente, donne lieu à une interprétation erronée, et augmente au profit des lymphocytes le pourcentage habituellement observé, et l'abaisse au détriment des monocytes (lymphocytes, 21 ; monocytes, 80. Mononucléose : lymphocytose + monocytose = 34).

Cette étude des adénopathies et de la formule sanguine de la rubéole doit conduire, à notre sens, à certaines considérations.

1° Il n'est pas douteux qu'on assiste ici à une hyperactivité du tissu réticulo-endothélial.

Si les monocytes, au cours de la rubéole, sont d'origine réticulaire plus qu'endothéliale,

ainsi que Merklen et Wolff l'ont déclaré à propos des maladies infectieuses (varicelle, oreillons, rougeole, coqueluche, certaines angines...), il semble bien que l'origine des cellules de Turk que l'on rencontre conjointement doive être analogue à celle des monocytes, si bien qu'on conçoit aisément dans le cas particulier de la rubéole que les cellules de Turk sont ou des plasmocytes comme le veut Pappenheim ou des éléments dérivés, ainsi que le prétend Ferrata, de la cellule hémohistioblastique ou réticulaire, elle-même génératrice soit du fibroblaste (élément du tissu conjonctif), soit du monocyte (élément sanguin). L'hypothèse de Sabrazès, par contre, compte tenu des données concrètes personnelles que nous venons d'exposer, qui fait de la cellule de Turk une cellule lymphoïde dégénérée, est plus difficilement acceptable.

Sans doute les cellules réticulaires proviennent-elles des follicules et cordons médullaires des ganglions lymphatiques, comme aussi de la pulpe splénique, ce qui n'a rien de surprenant, car on sait qu'il peut y avoir participation de la rate, ainsi qu'en témoigne parfois son hypertrophie modérée au cours de la rubéole (fait clinique que nous avons maintes fois relevé).

Il semble donc, en définitive, que la lymphocytose rubéolique soit liée à une hyperactivité plus spécialement localisée à la substance corticale ganglionnaire, c'est-à-dire aux centres germinatifs.

L'hyperfonctionnement médullaire aboutirait à la décharge d'éléments réticulaires (plasmocytes et monocytes).

La réaction d'ensemble donnerait lieu à la mise en évidence en proportion variable des trois catégories d'éléments.

Quant aux polynucléaires que nous observons en quantité parfois marquée, leur présence pourrait s'expliquer par la déviation de la cellule hémohistioblastique dans le sens de l'hémocytoblaste.

L'origine de ces éléments n'étant autre que la cellule mésenchymateuse, ainsi s'expliqueraient les constatations précédemment signalées.

Il apparaît donc, en définitive, que la proportion variable des éléments blancs observés est liée à un hyperfonctionnement spécialisé des centres précédemment décrits, mais il demeure que la réaction réticulaire est infiniment plus constante (monocytes).

Est-il par ailleurs légitime de rapprocher certaines rubéoles sans exanthème, caractérisées seulement par une hyperplasie transitoire des carrefours lymphatiques de la fièvre ganglionnaire ou adénolymphoïdite aiguë.

Du seul point de vue lymphatique et sanguin, on relève dans l'un et l'autre cas une monocytose évidente, car la mononucléose de la maladie de Pfeiffer est beaucoup plus une mononucléose à monocytes qu'une mononucléose à lymphocytes ; en cela, du reste, l'opinion est à peu près unanime (Laubry, Marchal, Chevalier), et il n'y a guère que Sabrazès qui plaide en faveur de la lymphocytose. Aussi bien la réaction des agglutinines de Paul-Davidson serait intéressante à pratiquer dans la rubéole.

Peut-être même, en restant sur un terrain solide, pourrait-on prudemment établir une analogie, toute relative du reste, entre ces mêmes rubéoles et la lymphogranulomatose bénigne de Schaumann puisque aussi bien nous y retrouvons les adénopathies et une formule mixte — lymphocytose et monocytose — précisée du reste par Chevalier et Ely.

L'intervention du système réticulo-endothélial dans la maladie de Hodgkin montrerait par ailleurs quelques points communs frappants entre cette maladie et la rubéole. N'est-il pas surprenant de constater (abstraction faite de la leucocytose qui n'existe pas pratiquement dans la rubéole) dans la lymphogranulomatose maligne certaines formules leucocytaires voisines de celles de la rubéole (polynucléose associée à une monocytose parfois élevée et à une éosinophilie modérée, celle-ci du reste en rapport avec des manifestations cutanées) ?

A ce point de vue, d'ailleurs, il n'est pas inutile de rappeler que certaines rubéoles sont prurigineuses, si bien que, sans être démontré, il est possible de relier exanthème et éosinophilie.

Ainsi donc l'hyperplasie du système lymphatique libère une prédominance de lymphocytes si elle intéresse plus particulièrement la substance corticale, une proportion élevée de monocytes si l'hyperactivité porte sur la substance médullaire où les sinus lymphatiques ; une quantité variable des deux sortes d'éléments en cas de réaction diffuse.

Telles sont les données et considérations génétiques que peut soulever à lui seul le syndrome de la rubéole.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

LES SEPTICÉMIES A « BACILLUS FUNDULIFORMIS » D'ASPECT CHIRURGICAL

PAR

P. CHALNOT, P. LEICHTMANN et A. LEDOUX
(Nancy).

On ne doit plus considérer les septicémies à *Bacillus funduliformis* comme très rares.

Nous en avons trouvé, sauf erreur de documentation, quarante-deux observations publiées.

Les infections à *Bacillus funduliformis* revêtent généralement l'allure des grandes septico-pyohémies post-angineuses. Leur tableau clinique est assez constant : une angine d'apparence banale, plus rarement un autre foyer infectieux local (otite, mastoïdite, néoplasme digestif) constitue le point de départ de la généralisation. L'infection initiale semble déjà éteinte lorsque apparaît le grand frisson avec ascension thermique brusque qui marque le signal de la septicémie. Puis les poussées thermiques se succèdent.

Il semble que le chaînon intermédiaire entre l'infection initiale et la septicémie soit une thrombo-phlébite microscopique qui se développe autour du foyer primitif. En effet, « on conçoit mal cette succession de grandes poussées thermiques indépendantes d'un foyer septique englobant de petits vaisseaux thrombosés d'où les microbes se répandent par intermittence dans le sang » (V. de Lavergne) (1).

Bientôt, le tableau se complète par l'apparition de localisations suppurées pyohémiques du foie, des poumons, des plèvres, des articulations.

La multiplicité des foyers secondaires est la règle. On juge immédiatement du pronostic qui est généralement fatal. Ces formes sont au-dessus des ressources de la thérapeutique.

Récemment, MM. Lemierre, Grégoire et leurs élèves (2) ont attiré l'attention sur certaines formes brèves, curables, des infections à *Bacillus funduliformis*. Tout paraît alors se limiter à une décharge bactériémique unique, ou à des décharges peu nombreuses dont la conséquence est l'apparition à distance de foyers pleuraux ou articulaires évoluant localement et accessibles à la thérapeutique chirurgicale.

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer un cas qui doit être placé dans le cadre de ces formes à *déterminations locales prédominantes* des infections dues au *Bacillus funduliformis*, et qui s'est terminé par la guérison.

Bien peu d'observations ont pu, à notre connaissance, signaler une issue aussi heureuse.

Nous avons retrouvé celles de Teissier, Reilly et ses collaborateurs, Lemierre et Moreau, Lemierre, Laporte et Bloch-Michel, Lemierre et Meyer, Dixon et Deutermann, W. Brunner, Leriègre.

La maladie a semblé débuter par une arthrite suppurée sans porte d'entrée décelable. L'angine initiale a été en effet fort discrète et est passée presque inaperçue. Puis l'arthrite aiguë a pris l'allure extensive caractéristique, forçant la capsule articulaire, produisant des fusées purulentes dans les interstices musculaires. Les collections suppurées ont nécessité une surveillance attentive et des interventions multiples. Elles ont évolué au centre d'un tableau infectieux impressionnant avec déglobulisation sanguine intense. La malade guérit cependant après une évolution de trois mois environ.

Aspects cliniques des septicémies à « Bacillus funduliformis ».

Les formes chirurgicales. — Du point de vue chirurgical, les infections post-angineuses à *Bacillus funduliformis* revêtent deux aspects cliniques bien distincts par leur évolution, leur pronostic et le rôle que peut être appelé à jouer le chirurgien dans leur thérapeutique.

1° Dans un premier cas, le chirurgien est appelé à intervenir au cours d'une septicémie confirmée avec localisations suppuratives variables ;

2° Dans le deuxième cas, le chirurgien se trouve appelé à voir des formes localisées revêtant l'aspect d'abcédations dont l'origine post-angineuse demande à être recherchée.

I. Les septicémies post-angineuses se présentent le plus souvent sous la forme suivante :

(1) Rapport sur les septicémies médicales (*Congrès français de médecine*, 1927).

(2) *Académie de médecine*, 29 mars 1938.

Elles frappent ordinairement des sujets jeunes. Dans les observations publiées à ce jour, l'âge des malades varie entre huit et trente-huit ans, sans prédilection de sexe. On peut, ordinairement, décrire trois périodes dans le développement de l'affection.

Un premier stade d'angine ;

Une phase de dissémination ;

Une période de septicémie confirmée.

a. *L'angine.* — Elle est en général banale, et rien ne permet de prévoir la septicémie ultérieure. Habituellement unilatérale, le plus souvent érythémateuse ou érythématopultacée, l'angine est parfois de type cryptique ou ulcéreux, quelquefois même pseudo-membraneuse, simulant une angine diphtérique.

Très rarement, il s'agit d'un véritable phlegmon amygdalien ou péri-amygdalien.

Il existe généralement une adénopathie modérée des ganglions sous-angulo-maxillaires.

La température est celle de toute amygdalite aiguë, tantôt discrète, le plus souvent élevée, vers 40°. La courbature, les petits frissonnements, l'atteinte minime de l'état général n'ont rien de caractéristique.

Il s'agit en somme d'une angine banale qui voit ses signes régresser au bout de trois ou quatre jours et peut être considérée comme cliniquement guérie, lorsque se produisent les signes de dissémination microbienne.

b. *La phase de dissémination.* — La dissémination microbienne se produit un temps variable après le début de l'angine : de deux à trois jours, quelquefois huit ou quinze jours.

Deux signes attirent l'attention à cette phase : exacerbation thermique brutale et surtout frissons.

Parfois, l'attention est attirée par un troisième symptôme de grande valeur : l'apparition d'un point de côté thoracique qui signe la localisation précoce de la septicémie à l'appareil pleuro-pulmonaire.

c. *Période de septicémie confirmée.* — A ce moment s'associent, aux signes cliniques généraux de toute septico-pyohémie, des signes de localisations métastatiques qui sont constants.

La fièvre est généralement élevée. Elle affecte des types très variables : tantôt en plateau entre 39° et 40°, et plus souvent irrégulier, désarticulé. La courbe décrit alors des oscillations thermiques à 40° et plus, avec de grands frissons.

L'état général est rapidement et sévèrement atteint. Il y a de l'amaigrissement et une adynamie profonde. Le pouls est rapide, mais en rapport avec la température.

Une hypotension modérée est habituellement signalée. Il n'y a jamais d'atteinte cardiovasculaire proprement dite.

Malgré le pouvoir hémolytique du germe, l'anémie oscille entre 2 800 000 et 3 860 000 avec hyperleucocytose entre 9 000 et 23 000, et prédominance de neutrophiles (jusqu'à 93,5 p. 100).

L'anorexie, qui est constante, n'empêche pas l'alimentation des malades. Les symptômes nerveux restent légers ; la torpeur est fréquente, entrecoupée de délire doux correspondant aux exacerbations thermiques. Le malade reste cependant pleinement lucide.

La splénomégalie est de règle, mais elle est ordinairement modérée. Les urines sont rares. On y trouve surtout des traces d'albumine et de l'urobiline.

Les poumons et le foie sont très fréquemment atteints, mais à des degrés très variables.

L'atteinte des poumons se manifeste par une dyspnée constante et parfois très intense, un point de côté thoracique, quelquefois des crachats hémoptoïques.

Les signes physiques qui, au début, sont ceux d'une congestion pulmonaire, s'amplifient rapidement. En ce qui concerne l'*atteinte du foie*, tantôt elle est légère et ne se manifeste que par une douleur minime au niveau de la région hépatique et un subictère conjonctival ; tantôt elle se manifeste par les signes habituels des *abcès pyohémiques* : ictère, hépatomégalie, grands frissons, état d'ataxoadynamie, quelquefois même éruption cutanée constituée par des vésico-pustules.

Toutes les observations relatives aux infections post-angineuses à *Bacillus funduliformis* revêtant cet aspect clinique se sont terminées par la mort dans un laps de temps ne dépassant pas huit jours.

Il est facile de comprendre que, dans ces cas, le rôle du chirurgien sera des plus réduits et consistera simplement dans l'intervention au niveau des localisations suppuratives qui lui seront accessibles.

II. Il en sera tout autrement dans les formes que nous allons décrire. Dans celles-ci, en effet, l'état septicémique n'apparaît

qu'au second plan, et nous nous trouvons en présence de formes bien localisées soit à une ou plusieurs articulations, soit à l'appareil pleuro-pulmonaire.

L'atteinte articulaire est spécialement fréquente.

A. **Formes articulaires.** — Sur les vingt-huit observations d'infections post-angineuses à *Bacillus funduliformis* que nous avons réunies, nous observons des manifestations articulaires d'une façon presque constante, mais à des degrés divers.

Tantôt, il s'agit de simples *arthralgies* fugaces avec gonflement articulaire passager, tantôt d'une véritable *pyarthrose* comme dans une observation personnelle.

Nous avons retrouvé sept observations semblables, celles de MM. P. Teissier et de ses collaborateurs (quatrième observation de son mémoire), Cathala, Bourgeois et Gabriel, Moreau, Layani et J. Schwarz, A. Lemierre et A. Meyer, A. Lemierre et R. Moreau, Maniel et Vincent.

L'étude de ces observations montre que les formes articulaires des septicémies post-angineuses à *Bacillus funduliformis* sont essentiellement l'apanage des *formes subaiguës*. Leur durée d'évolution est rarement inférieure à un mois. Les localisations sont variables, mais prédominent sur les grosses articulations. On note, par ordre de fréquence, l'atteinte du coude (cinq fois), du genou (quatre fois), de l'articulation scapulo-humérale (quatre fois). On signale d'autre part plusieurs fois l'atteinte de la coxo-fémorale, celle des articulations vertébrales (une fois), celle de la tibio-tarsienne (une fois), celle de la métarso-phalangienne (une fois).

A rappeler également et avec une fréquence relativement grande, l'atteinte de l'articulation sterno-claviculaire avec collection purulente dans la gaine du sterno-mastoïdien.

L'arthralgie. — Son apparition est précoce, trois à sept jours après le début de l'angine. Tantôt, il s'agit d'une douleur vague et fugace; tantôt, au contraire, la douleur est intense, tenace et peut en imposer pour une atteinte de rhumatisme articulaire aigu. Elle intéresse rarement une seule articulation.

L'arthralgie qui survient au déclin d'une angine, associée à une poussée thermique et surtout à des frissons, indique nettement le début du processus septicémique et en constitue le premier symptôme.

L'arthrite aiguë. — Une douleur intense va bientôt immobiliser l'articulation en position de relâchement musculaire, interdisant tout mouvement spontané. Cette douleur s'accroît par la palpation de l'interligne.

L'examen révèle un gonflement, d'installation rapide et rapidement diffus, débordant les limites de l'articulation. Il s'accompagne de rougeur, de chaleur et d'œdème.

A part quelques cas où la résolution s'est opérée spontanément vers la guérison, l'évolution se fait en quelques jours vers la pyarthrose.

La pyarthrose. — Son développement se fait habituellement sans accentuation des signes inflammatoires et avec peu d'œdème de voisinage. Le plus souvent, la collection purulente tend à s'extérioriser en rompant les barrières articulaires. Il n'y a jamais d'atteinte osseuse.

Mais souvent les abcès arthrifluents fusent à distance en suivant les gaines musculaires ou aponévrotiques. Cette évolution est très fréquente dans la gaine du sterno-cléido-mastoïdien faisant suite à une arthrite sterno-claviculaire. Apparaissent également des bursites suppurées.

Cette forme articulaire des septicémies à *Bacillus funduliformis* est une forme essentiellement chirurgicale. Nous voyons, en effet, d'après les observations publiées à ce jour, que l'intervention, ponction ou incision a le temps d'être réalisée et que le pronostic, de ce fait, devient relativement bon.

Dans un cas seulement, l'évolution spontanée amena la résorption progressive du liquide articulaire.

B. **Formes pleurales.** — On ne se trouve jamais en présence de formes pleurales à l'état pur. Comme on peut le voir par les observations que nous avons retrouvées, on désigne sous le nom de formes pleurales les cas où les déterminations pleurales représentent l'élément majeur du tableau clinique, les lésions pulmonaires étant relativement discrètes (observation de Teissier, 3e du mémoire ; observation de Pham-Huu-Chi, no 6 de sa thèse ; observation de MM. Lemierre et A. Meyer) (1).

(1) *Bull. et Mém. Soc. de Méd. hôp.*, 1935.

Ces trois observations sont celles qui, dans la littérature, représentent les formes pleurales à l'état le plus pur. Il faut remarquer cependant que, dans chacune d'elles, il existait d'autres localisations : abcès péri-amygdalien dans la première, pyarthrose au niveau de l'articulation scapulo-humérale et des deux coudes dans la deuxième, arthrites diverses et abcès au niveau de la fesse gauche dans la dernière. Cependant ces localisations ont été l'objet d'une intervention chirurgicale précoce, et il ne semble pas que leur retentissement sur l'état général des malades ait été très profond.

En étudiant ces observations, nous voyons que, comme les formes articulaires, les formes pleurales ont une évolution subaiguë. Leur durée oscille entre trois et six semaines.

Au point de vue fonctionnel, elles ne présentent aucun signe particulier ; le point de côté est loin d'être constant. Il n'existe que dans une observation où l'autopsie a montré par ailleurs l'existence de lésions pleuro-pulmonaires.

Si nous nous rappelons qu'on le retrouve dans plusieurs observations de formes pulmonaires, on est en droit de penser qu'il indique plutôt une atteinte du parenchyme pulmonaire, et que son intensité varie avec le siège des embolies.

La dyspnée est modérée, elle est en rapport avec le volume de l'épanchement.

La toux est inconstante, l'expectoration est variable et nullement pathognomonique. Elle a revêtu le type hémoptoïque dans une forme pleuro-pulmonaire.

Signalons enfin, dans deux cas, l'éruption de vésicules d'herpès au niveau de la lèvre supérieure.

Les signes physiques sont ceux de toutes les pleurésies. Matité franhce résistant au doigt, abolition du murmure vésiculaire dans une certaine étendue de l'hémithorax.

A ces signes se surajoutent fréquemment des modifications stéthoscopiques imputables aux lésions parenchymateuses.

La ponction retire un liquide louche, mais jamais fétide, qui, de séro-fibrineux d'abord, devient rapidement purulent.

L'épanchement est de volume moyen, il atteint en peu de temps 1 litre, mais ne dépasse guère ce chiffre.

La résorption n'est pas la règle. Si l'épanchement n'augmente pas, il contribue à entretenir les essaimages microbiens.

Dans deux cas (en l'absence d'une intervention que les auteurs envisageaient), une fistule broncho-pleurale s'est établie. La mort est survenue dans les heures qui ont suivi.

Il faut noter enfin la bilatéralité des lésions.

En résumé, les signes, tant fonctionnels que physiques, des formes pleurales des septicémies post-angineuses à *Bacillus funduliformis* n'ont par eux-mêmes rien de caractéristique. Leur apparition rapide, au cours d'une angine, doit faire suspecter la septicémie post-angineuse, même si des frissons n'ont pas, en particulier, attiré l'attention.

Signalons encore deux cas qui ont revêtu des formes anormales et très rares.

Dans un cas, il s'agissait d'une très importante réaction péritonéale qui fut suivie de la mort rapide de la malade.

Dans le deuxième, les auteurs se trouvèrent en présence d'un phlegmon gazeux cervical qui, après incision, évolua vers la guérison.

Diagnostic. — Certes, le diagnostic des septicémies post-angineuses à *Bacillus funduliformis* peut se faire par la seule clinique. Une angine banale qui, lorsque les signes locaux sont en voie d'atténuation, s'accompagne d'une altération de l'état général, d'exacerbation thermique et de frissons doit faire songer immédiatement au début d'un processus septicémique. On pensera d'autant plus à une septicémie à *Bacillus funduliformis* que des localisations articulaires ou pleuro-pulmonaires apparaîtront rapidement.

En réalité, et quels que soient les signes cliniques constatés, ce diagnostic ne peut être affirmé d'une façon absolue qu'avec l'aide du laboratoire et surtout de l'hémoculture.

Au stade de septicémie, seule une hémoculture permettra le diagnostic avec toutes les septicémies dues à des germes aérobies ou anaérobies et succédant à une infection locale rhino-pharyngée. Il y aura lieu de faire une hémoculture sur bouillon et une hémoculture anaérobie.

L'hémoculture anaérobie est absolument indispensable pour affirmer le diagnostic bactériologique des septicémies post-angineuses.

Plusieurs méthodes sont employées dans les laboratoires. Rappelons, en pratique, la simplicité de la méthode de Veillon.

L'interprétation des résultats donnés par l'hémoculture anaérobie est délicate. Il est nécessaire de recourir à un bactériologiste expérimenté pour reconnaître la nature de ces septicémies et identifier le *Bacillus funduliformis* dont on sait le polymorphisme.

Le plus souvent, ce seront les repiquages du germe qui permettront une identification.

En ce qui concerne les formes *strictement chirurgicales*, nous rappellerons les règles suivantes qui aideront à ne pas méconnaître un diagnostic :

1° Toute arthrite aiguë primitive devra évoquer la possibilité d'une arthrite à *Bacillus funduliformis* ;

2° On devra toujours faire suivre l'examen de l'articulation malade d'un examen général et rechercher dans les antécédents pathologiques immédiats l'angine, même fruste ;

3° On ne devra jamais négliger l'hémoculture en aérobiose, et en anaérobiose ;

4° Dans les cas de pleurésie ou de collections suppurées péri-articulaires, faire systématiquement l'étude bactériologique du pus qui pourra montrer le *Bacillus funduliformis* à l'état presque pur.

Rappel pathogénique. Organotropie de certains germes. — L'angine banale se complique rarement de septicémie car l'infection intéresse la muqueuse en surface sans qu'il y ait connexion intime avec les vaisseaux.

Si, dans certains cas, au contraire, une angine se complique de septicémie, c'est qu'il existe alors d'une manière à peu près constante des abcès péritonsillaires. J. Reilly a isolé à plusieurs reprises du contenu en général fétide de ces collections le *Bacillus funduliformis*.

Parfois, enfin, l'examen clinique ne décèle pas d'abcès évident ; il existe cependant des micro-abcès situés dans la profondeur du tissu adénoïde. Lemierre, Reilly, Meyer-Heine et Hamburger ont montré combien les conséquences de ces abcès, cliniquement inappréciables, pouvaient être redoutables.

La localisation fréquente de collections suppurées le long du muscle sterno-cléido-mastoïdien traduit le retentissement de ces amygdalites sur les vaisseaux et les ganglions lymphatiques cervicaux.

C'est à partir de ces collections suppurées, décelables ou non cliniquement, que se fait la dissémination microbienne. Dès 1919, Fraenkel avait signalé la présence de thrombophlébites des veines amygdaliennes, jugulaire interne, faciale, à l'origine des septico-pyohémies post-angineuses à germes anaérobies.

En France, et à peu d'intervalle, c'est Donzelot, A. Meyer et J. Olivier, Lemierre, Reilly, Meyer-Heine et Hamburger-Lamy, de Font-Réaulx qui ont trouvé, à l'autopsie de sujets morts de septicémies post-angineuses ou post-otitiques à *Bacillus funduliformis*, des thrombo-phlébites de la jugulaire interne, des veines péri-amygdaliennes, des sinus coronaires et caverneux.

C'est cette infection veineuse qui est le point de départ de la septicémie.

On comprend alors facilement la constance, au cours des autopsies, des infarctus nécrotiques du poumon et des abcès du foie.

Différents bactériologistes sont parvenus à isoler le *Bacillus funduliformis* des cavités naturelles où il vit à l'état de saprophyte. Il est difficile d'établir les conditions étiologiques qui le transforment en un germe éminemment pathogène.

Nous avons remarqué, après bien des auteurs, que l'organotropie n'est cependant pas absolue, ainsi que le démontre l'existence d'autres localisations hépatiques ou pulmonaires, celles-ci microscopiques.

Dans un cas personnel, l'injection sous-cutanée au cobaye pratiquée au laboratoire de M. V. de Lavergne ne fut suivie d'aucune réaction. L'injection intraveineuse au lapin d'une culture pure de *Bacillus funduliformis* (2 centimètres cubes) est suivie de l'apparition d'une tuméfaction diffuse de la patte postérieure droite de l'animal vers le cinquième jour. Les jours suivants, la tuméfaction se limite à l'articulation tibio-tarsienne. La ponction de cette articulation permet de retirer un pus crémeux contenant du *Bacillus funduliformis* à l'état pur. L'animal est frissonnant, amaigri et présente une septicémie ainsi que le montre l'hémoculture pratiquée par ponction du cœur, donnant du *Bacillus funduliformis* à l'état de pureté.

Sacrifié le dixième jour, dans un état cachectique, le lapin présente une arthrite suppurée de la tibio-tarsienne de la patte postérieure droite. L'article est complètement disloqué, la capsule détruite, de nombreuses fusées purulentes existent dans les interstices musculaires avoi-

sinants. Les poumons, le foie paraissent intacts macroscopiquement.

Nous avons retrouvé cependant, à l'examen histologique, de nombreux abcès microscopiques dans le parenchyme hépatique, avec tendance nécrotique marquée, et dans les poumons une infiltration polynucléaire intense dans un certain nombre d'alvéoles.

Quatre autres lapins ont été inoculés par la même voie ; ils présentèrent tous des arthrites suppurées, certains présentèrent des abcès macroscopiques du foie, des poumons.

Pronostic. — L'étude des formes chirurgicales vient un peu améliorer la réputation si fâcheuse des infections post-angineuses à *Bacillus funduliformis*. On ne saurait cependant nier leur gravité.

Toutefois on est en droit de penser que leur pronostic varie avec leurs formes et la précocité du traitement qu'on leur appliquera.

Si nous étudions les cas publiés à ce jour, nous sommes frappés en effet :

1° Par la gravité extrême des formes pulmonaires et hépatiques dont l'évolution fatale n'a jamais tardé plus de quatre jours ;

2° Par l'évolution subaiguë des formes pleurales et articulaires avec, pour ces dernières, un pronostic relativement bon quand l'intervention chirurgicale a été précoce ;

3° Par l'amélioration qui suit toujours l'incision d'une collection purulente, la ponction ou le drainage d'une arthrite suppurée ou d'une pleurésie purulente.

En nous appuyant sur ces faits, il nous semble alors que le pronostic de ces septicémies doit aller s'améliorant à mesure qu'une collaboration plus étroite surviendra entre le médecin, le bactériologiste et le chirurgien.

On a été obligé d'intervenir chirurgicalement dans dix observations. Cinq fois l'intervention a été suivie de guérison, deux fois d'amélioration ; une fois l'évolution de la maladie nous est inconnue, mais l'amélioration a été manifeste. Dans deux cas, seulement, aucune amélioration n'est signalée. Nous n'en manifesterons d'ailleurs aucun étonnement car, dans un cas, le malade avait une pleurésie purulente et trois articulations ouvertes ; dans l'autre cas, on trouva à l'autopsie de volumineux abcès au niveau du foie et du poumon.

A la lueur de ces faits, nous pouvons juger de l'amélioration du pronostic grâce à une intervention chirurgicale faite au bon moment, dans certaines formes tout au moins.

Pronostic fonctionnel des formes articulaires. — Jusqu'à présent, les cas où la guérison a été observée sont peu nombreux (nous en avons retrouvé huit observations seulement).

Il est un peu prématuré de parler de pronostic fonctionnel.

Dans ces observations, les auteurs ne mentionnent d'ailleurs que la guérison du malade qui, évidemment, est le fait le plus important. Dans notre cas, la malade a guéri, mais avec une ankylose en rectitude du genou.

Traitement. — Dès que l'origine post-angineuse de l'affection a été reconnue, on doit mettre en œuvre dans tous les cas le traitement médical.

Nous rappellerons que les auteurs allemands conseillent dès le premier frisson, et avant de connaître les résultats de l'hémoculture, la ligature de la veine jugulaire interne et même de la veine faciale. Cette intervention abaisserait, d'après Kissling, la mortalité qui cependant reste très élevée.

Lemierre, Meyer-Heine, Reilly et Hamburger l'ont pratiquée dans un cas, elle n'a été suivie d'aucun résultat.

Traitement médical. — Différentes thérapeutiques ont été proposées, d'ailleurs avec un égal insuccès.

La chimiothérapie sera cependant tentée. Quant à la sérothérapie, le faible pouvoir antigène du *Bacillus funduliformis* ne permet pas d'obtenir des sérums antitoxiques. L'abcès de fixation et les transfusions sanguines surtout pourront rendre des services. Ces thérapeutiques sont souvent suivies d'insuccès. Signalons que, sur les conseils du professeur de Lavergne, nous avons employé le novarsénobenzol.

Verdan avait déjà noté l'extrême sensibilité *in vitro* du *Bacillus funduliformis* au néosalvarsan.

Chez notre malade, abstraction faite du traitement chirurgical, il semble, d'après la courbe de température, que le novarsénobenzol à petites doses répétées ait eu une influence très heureuse.

Traitement chirurgical. — Le chirurgien aura à intervenir dans les formes articulaires pleurales et dans toutes celles où il y aura formation d'une collection purulente.

Les foyers pleuraux, les arthrites purulentes, les collections suppurées constituant autant de points de départ à des essaimages microbiens, on comprend l'intérêt qu'il y a à en débarrasser l'organisme le plus rapidement possible.

Sachant, d'autre part, que dans les formes articulaires le pus formé dans la jointure a une tendance à rompre précocement la capsule et à envahir les tissus voisins, et que les pleurésies purulentes s'ouvrent fréquemment et peu de temps après leur formation dans les bronches, l'intervention chirurgicale doit être relativement précoce.

Comment faut-il intervenir ?

Dans les pleurésies purulentes, ce sera toujours une intervention *a minima* en raison de la bilatéralité possible et fréquente de ces pleurésies.

Dans les arthrites, une seule ligne de conduite est difficile à préconiser. Le chirurgien doit s'adapter aux circonstances. Il nous semble, d'après ce que nous avons vu, que l'arthrotomie ne doive pas être pratiquée d'emblée.

Dans notre observation, la ponction a été suffisante, jointe à une immobilisation stricte par appareil plâtré.

Ce qui a causé le plus de difficulté, c'est le traitement des fusées intermusculaires qui sont si fréquentes, et qui doivent être surveillées très soigneusement.

En raison de la tendance à l'ankylose que nous avons observée, nous croyons que la mobilisation ne doit pas être trop tardive.

Bibliographie.

Nous ne mentionnons que les publications rapportant des observations inédites de septicémies à *Bacillus funduliformis* ou des revues générales de ces septicémies.

1. BARIÉTY et BROCARD, Septicémies post-angineuses (*Paris méd.*, 13 mars 1937).
2. BEAVER, HENTHORNE et MACY, Abscesses of the Liver caused by Bacteroides *Funduliformis*, 2 cases (*Arch. Path. and Lab. Med.*, avril 1934).
3. BRULÉ, P. HILLEMAND, WOLINETZ et JACQUES LEMIERRE Septicémie à *Bacillus funduliformis* d'évolution suraiguë (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 octobre 1938).
4. W. BRUNNER, Ueber *Bacillus funduliformis* Infektionen unter besonderer Berucksichtigung der pleuralen Erkrankungsformen (*Münch. Med. Wochenschr.*, 1937, n° 51).
5. CATHALA, BOURGEOIS et GABRIEL, Septicémie primitive à *Bacillus funduliformis*, 2 cas (*Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 5 février 1933).
6. CATHALA, BOURGEOIS et GABRIEL, Étude anatomique, bactériologique et expérimentale de deux cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* (*Ibid.*, 6 novembre 1933).
7. CATTAN, Septico-pyohémie à *Bacillus funduliformis*, nouvelle entité clinique (*Tunisie médicale*, juillet 1935).
8. DIXON et DEUTERMAN, Postoperative Bacteroides infection : 6 cases (*Journ. of Am. Med. Association*, 16 janvier 1937).
9. DONZELOT, MEYER et OLIVIER, Deux nouvelles observations de septicémies à *Bacillus funduliformis* (*Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 8 mai 1936).
10. DUPÉRIE, Complications médicales des infections amygdaliennes (*Clinique et Laboratoire*, 20 mars 1938).
11. DE FONT-RÉAULX, Un nouveau cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 janvier 1935).
12. GRUMBACH, LEMIERRE et REILLY, Bactériologie des septicémies à anaérobies; identité du *Fusbacterium*, *Bacillus funduliformis* et *Bacterium puogenes anaerobium* de Buday (*Schweiz. Med. Wochenschr.*, 29 août 1936).
13. GRUMBACH et VERDAN, *Fusobacterium nucleatum* als Erreger von septischer Angina und Mastoïditis acuta (*Arch. für Hyg. und Bakt.*, 1935).
14. JAME et JAULMES, Un cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 juillet 1933).
15. KISSHALT, Zur pathogenetischen Bedeutung des *Bacillus funduliformis* (*Deutsche Med. Wochensch.*, 1905).
16. LAMY et DE FONT-RÉAULX, Septico-pyohémie due au *Bacillus funduliformis* avec thrombo-phlébite du sinus caverneux (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 juin 1936).
17. V. DE LAVERGNE, Septicémies à *Bacillus funduliformis* (*Encyclopédie médico-chirurgicale, Maladies infectieuses*, t. I, fasc. 8031).
18. LEMIERRE, REILLY, LAVANI et FRIEDMANN, Septicémie primitive due au *Bacillus funduliformis* (*Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 15 février 1933).
19. LEMIERRE et PHAM-HUU-CHI, Les septicémies à *Bacillus funduliformis* (*Journ. de méd. et de chir. pratiques*, 10 mars 1935).
20. LEMIERRE et MEYER, Deux cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* dont un terminé par la guérison spontanée (*Bull. et Mém. des hôp. de Paris*, 12 avril 1935).
21. LEMIERRE, Les septico-pyohémies à *Bacillus funduliformis* (*Conférence à la Semaine méd. intern. de Montreuil et Schweiz. Mediz. Wochensch.*, 14 septembre 1935).
22. LEMIERRE, Les septico-pyohémies à *Bacillus fun-*

duliformis (*Norsk. Magasin for. Lægevidenskapen*, novembre 1935).
23. LEMIERRE, On certain septicemias due to anaerobie organismo (*The Lancet*, 28 mars 1936).
24. LEMIERRE et MOREAU, Un cas de septico-pyohémie post-angineuse à *Bacillus funduliformis* terminé par la guérison (*Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris*, 29 mai 1936).
25. LEMIERRE, REILLY, MEYER-HEINE et HAMBURGER, Un cas de septico-pyohémie post-angineuse à *Bacillus funduliformis* à évolution rapidement mortelle (*Bull. et Mém. Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 29 mai 1936).
26. LEMIERRE, GRUMBACH et REILLY, Identité du *Bacillus funduliformis* et du *Fusobacterium nucleatum*, agents de septico-pyohémies post-angineuses (*Bull. Acad. de médecine*, 30 juin 1936).
27. LEMIERRE, LAPORTE et BLOCH-MICHEL, Phlegmon gazeux cervical à *Bacillus funduliformis* (*Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 20 novembre 1936).
28. LEMIERRE, Un cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* (in *Maladies infectieuses*, 1re série, p. 366, 1935; 2e série, p. 53, 1937, Masson).
29. LEMIERRE, GRÉGOIRE, LAPORTE et COUVELAIRE, Les aspects chirurgicaux des infections à *Bacillus funduliformis* (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 23 mars 1938).
30. LENÈGRE, *In* discussion (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 28 octobre 1938).
31. LEMIERRE, REILLY et LAPORTE, Les septico-pyohémies à *Bacillus funduliformis* (*Annales de méd.*, octobre 1938).
32. MANIEL et VINCENT, Un cas de septicémie à *Bacillus funduliformis* (*Soc. de méd. militaire franç.*, 10 février 1938).
33. PHAM-HUU-CHI, Les septicémies à *Bacillus funduliformis* (*Thèse de Paris*, 1935).
34. TEISSIER, REILLY, RIVALIER et LAVANI, Contribution à l'étude des septicémies primitives à microbes anaérobies (*Paris médical*, 30 mars 1929).
35. TEISSIER, REILLY, RIVALIER et STEFANESCO, Les septicémies primitives dues au *Bacillus funduliformis* (*Annales de médecine*, juillet 1931).
36. TERRASSE, Septicémie à *Bacillus funduliformis* (*Journal de méd. de Paris*, 15 octobre 1936).
37. THOMPSON et BEAVER, Bacteremie due to anaerobie gram-negative org. of the *Genus Bacteroides* (*Med. Clin. North America*, mai 1932 ; *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, juin 1931).
38. VERDAN, Les pyémies à *Bacillus funduliformis* (*Revue méd. de la Suisse romande*, 25 octobre 1936).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Appendicite aiguë et gestation : intervention chirurgicale.

On sait la gravité de l'appendicite aiguë au cours de la grossesse et l'urgence formelle de l'intervention. FAVREAU, KLEIN et BÉLANGER ont eu l'occasion d'opérer ainsi une femme enceinte de sept mois et demi, et une autre enceinte de quatre mois (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, mars 1939, p. 180-183).

La deuxième malade présentait un appendice gangrené et perforé et un kyste dermoïde tordu de l'ovaire gauche. Suites favorables dans les deux cas, avec un accouchement prématuré chez la première malade, mais sans ennuis pour l'enfant.

Dans les deux cas : diagnostic très difficile. Il est impossible de tabler sur les signes généraux ; d'autre part la douleur est de siège très variable, et, selon qu'elle est haute, pelvienne ou lombaire, on peut penser à une crise de colique hépatique, à une pyélonéphrite, à un hydrosalpynx, à une annexite, à un avortement.

On a proposé divers signes : douleur réveillée à droite par pression du flanc gauche, douleur augmentée par flexion de la cuisse, examen de la femme en décubitus latéral gauche.

L'intervention doit être immédiate : incision latérale et large ; morphine *larga manu*.

ÉT. BERNARD.

Volvulus du côlon ilio-pelvien. Opération en trois temps. Guérison.

Si l'extériorisation du côlon gauche et le traitement du volvulus en plusieurs temps sont actuellement un dogme presque intangible, on discute encore de temps en temps sur le meilleur mode de fermeture des anus iliaques.

BOURDE, SALMON et LAMY ont utilisé, dans un cas de volvulus, un point de technique qui concilie les méthodes intra et extra-abdominales (*Bulletin et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, juin 1938, p. 229-235).

Cette technique, utilisée par un certain nombre d'opérateurs, consiste, après avoir ouvert le péritoine et fermé l'anus à la façon de Pierre Duval, à accoler les lèvres péritonéales au pourtour de la suture pour que celui-ci soit finalement intrapariétal, mais extrapéritonéal.

Bourde et Salmon insistent tout spécialement sur le danger de la résection immédiate qui leur a donné, à chacun en particulier, de graves ennuis par suite de la rentrée de l'intestin dans l'abdomen, malgré une large extériorisation. Ils préfèrent également l'anus gauche à l'anus médian, ce dernier moins anatomique, prédisposant aux éventrations et de cure ultérieure plus difficile.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant: Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

A PROPOS DES ACCIDENTS INFECTIEUX AU COURS DE LA CURIETHÉRAPIE DES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS

(Le choix d'une technique judicieuse suffit à en écarter l'apparition.)

PAR

P. DEGRAIS et A. BELLOT

La prééminence du radium dans le traitement du cancer du col utérin n'est plus à démontrer : les statistiques couramment publiées, tant en France qu'à l'étranger, en font foi définitivement.

Ce n'est pas à dire qu'à divers points de vue d'importants progrès ne soient encore à réaliser pour parfaire les résultats déjà obtenus : tous les spécialistes s'y emploient ; mais, si au nombre des difficultés restant à vaincre certaines s'avèrent indiscutablement sérieuses, nous demeurons surpris, par contre, que la grande majorité des auteurs persiste à faire figurer parmi celles-ci les risques d'accidents septiques graves susceptibles de survenir au cours ou à la suite du traitement et de mettre en danger la vie des malades. C'est là, en effet, une complication que nous n'avons pas l'habitude de rencontrer : *sur 1 724 cancers du col irradiés au cours des trente dernières années, nous n'avons à enregistrer qu'un seul accident infectieux véritablement très sévère, non mortel d'ailleurs*, dont nous reparlerons plus loin.

Comment alors expliquer les violentes réactions inflammatoires, suivies de mort, périodiquement signalées dans la littérature médicale?

A nos yeux, il semble que la responsabilité en incombe, avant tout, à une question de technique.

Qu'il nous soit permis, pour étayer notre opinion, de faire un retour vers le passé.

Lorsque, en 1907, parmi les premiers sans doute en France, le regretté Wickham et l'un de nous furent conduits, par d'encourageants succès sur l'épithélioma de la peau, à utiliser le radium dans le traitement du cancer du col utérin, bien modestes étaient les moyens dont on disposait : l'instrumentation précaire, puisqu'elle consistait uniquement en appareils à vernis radifère que nous enveloppions de plomb, de caoutchouc et de gaze, se prêtait mal aux conditions d'irradiation de cette localisation cancéreuse. Quant à la technique, rien ne pouvait la guider que l'empirisme : aussi conçoit-on que, malgré la faible intensité des foyers radio-actifs, une sage prudence nous ait conseillé le fractionnement de la dose jugée utile en plusieurs applications, pratiquées toutefois en un laps de temps limité.

Sans insister, nous rappellerons les constatations faites dès cette époque, car elles demeurent à la base de la technique dont nous voulons montrer le bien-fondé : tandis que nous assistions à l'arrêt des hémorragies et à la diminution progressive des pertes ichoreuses marchant de pair avec la fonte des bourgeons néoplasiques, l'odeur nauséabonde propre au cancer du col s'atténuait peu à peu pour enfin disparaître.

Il y avait là un phénomène particulièrement intéressant, que les travaux ultérieurs faits sur l'action bactéricide des rayons du radium devaient montrer comme ne procédant pas de ce pouvoir puisqu'il n'existe pas ; seule une action indirecte pouvait entrer en ligne de compte, contribuant à faire du corps radioactif un agent de désinfection : en déterminant la lyse des masses cancéreuses, il supprimait par là même les foyers d'infection qu'elles constituent toujours.

De ce que nous observions, il était aisé de conclure à la nécessité, pour le bien de la malade, *de permettre au cours du traitement la large évacuation non seulement des liquides purulents en continuelle formation, mais encore des éléments nécrotiques résultant de l'action abiotique des rayons sur les cellules cancéreuses, évacuation accompagnée de l'expulsion des germes microbiens pathogènes.*

Aussi, lorsque — l'instrumentation se perfectionnant — les tubes entrèrent en jeu, avons-nous persisté à fractionner la dose, notre technique s'établissant sur le principe de trois applications de quarante-huit heures, pratiquées à intervalle de sept jours (1), autrement dit avec un repos de cinq jours entre chacune

(1) DEGRAIS (P.) et BELLOT (A.), *Traité pratique de Curiethérapie*, tome III, p. 53 (J.-B. Baillière, éditeur, 1938).

d'elles. Depuis lors, nous ne nous sommes jamais départis de cette méthode dont nous n'avons qu'à nous louer.

Pour répondre à un idéal d'irradiation que, malheureusement trop souvent, l'état des lésions — bourgeons, infiltration, sclérose vaginale, etc. — ne permet pas, chacune de ces applications comporte la mise en place de foyers dans les culs-de-sac latéraux, antérieur et postérieur, et, au cours des deux dernières seulement, d'un foyer intra-utérin ; des modalités spéciales sont inhérentes aux cas particuliers (1), mais nous n'entrerons pas dans leur détail, le mode de distribution de la dose devant uniquement, ici, retenir notre attention.

Les notions de radiosensibilité devenant plus précises, les techniques voulurent s'adapter au semblant d'exigences de cette dernière ; elles firent table rase de la clinique, et de l'emprise qu'eut sur elles l'expérimentation naquirent les irradiations absolument continues.

C'est à partir de ce moment que nous voyons apparaître, signalés par les partisans de semblables méthodes, des accidents inaccoutumés jusqu'alors : les observations et statistiques relatent de fréquentes complications infectieuses graves et une mortalité dont la proportion, sans être inquiétante, amoindrit néanmoins une des supériorités que présente le radium sur la chirurgie, à savoir précisément son absence de danger.

Nous ne nous étendrons pas sur les raisons, faciles à comprendre, de semblables accidents : milieu très septique, occlusion du vagin pendant cinq, six, huit, dix jours consécutifs et plus, il n'en fallait pas davantage pour favoriser une telle éclosion.

Plutôt que de désarmer, malgré les dures leçons de la clinique, et sans vouloir modifier une technique à ce point rigide, le but poursuivi fut de rendre moins septique le milieu dans lequel on avait à évoluer. Des recherches, fort intéressantes d'ailleurs, furent instituées sur la flore microbienne locale, suivies de la confection de vaccins individuels et, plus tard, de stocks-vaccins dont on escomptait qu'en applications locales ils désinfecteraient le col cancéreux.

Mais, comme il fallait s'y attendre, les essais pratiqués dans ce sens furent matière à désillusion : anfractuosités multiples, régions infectées profondes impossibles à atteindre, laissaient prévoir leur échec ; seule, une neutralisation d'ordre général, inexistante hélas! aurait pu et pourrait être effective.

Cependant, vis-à-vis de l'irradiation continue, un très grand nombre de cancers se comportaient sans complications importantes bien que tous puissent être considérés comme infectés — principalement à partir du deuxième degré — et que les mêmes espèces microbiennes soient décelées au niveau de chacun d'eux ; cette constatation conduisit naturellement à faire intervenir dans certains cas la virulence particulière des agents pathogènes — notamment du streptocoque — et la moindre résistance du terrain. C'est plutôt vers ce dernier facteur que s'orientèrent les travaux.

Parallèlement aux tentatives de désinfection locale, des recherches, basées sur l'action bactéricide du sang et sur le procédé que préconisa Wright pour en mesurer la valeur, furent donc instituées : on espérait ainsi, en dosant en quelque sorte le degré de résistance de l'organisme à l'infection, pouvoir dépister à l'avance les malades chez lesquelles des accidents sérieux étaient spécialement à redouter au cours du traitement radiant.

C'est sur ce principe que fut édifiée la réaction de Ruge (2) et Philipp (3), dite négative ou positive suivant que le sang défibriné de la malade, ensemencé avec le muco-pus prélevé sur le col, était bactéricide ou non pour le streptocoque existant dans lesdites sécrétions.

Cette réaction, surtout expérimentée tout d'abord à l'étranger, y fut très discutée quant à ses résultats, dont l'imprécision se serait manifestement révélée. Son étude, reprise en France plus récemment par Rouyer et Mlle Baud (4), ne paraît pas, d'autre part, selon l'expression de ces auteurs, avoir « démontré son utilité » puisque, sur 107 cas examinés, elle n'a fait preuve d' « aucune valeur pronostique »... et n'a pu, en particulier, suppléer aux examens cliniques pour expliquer la ténacité de cer-

(1) *Loc. cit.*, t. III, p. 60.

(2) RUGE, *Arch. f. Gyn.*, 1924, t. CXXI.

(3) PHILIPP, *Klin. Woch.*, 1923, t. II ; *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, t. LXXXVIII ; *Zentr. f. Gyn.*, 1924, n° 37.

(4) ROUYER (M.) et Mlle BAUD (J.), Valeur de la réaction de Ruge et Philipp dans le pronostic des complications infectieuses du cancer cervico-utérin au cours de son traitement par les radiations (*Paris médical*, n° 11, 18 mars 1939).

taines infections de tumeurs peu étendues ».

A supposer qu'elle se soit montrée spécifique, ce qui eût été, évidemment, d'un grand intérêt, que serait-il advenu, aux yeux des partisans de l'irradiation continue, des malheureuses entrant dans la catégorie des malades reconnues comme ne se défendant pas contre le streptocoque ? Eussent-elles été abandonnées parce que ne se prêtant pas à l'emploi d'une technique déterminée ?

Quoi qu'il en soit de la réaction de Ruge et Philipp, qui conserve malgré tout quelques défenseurs, la plupart des curiethérapeutes, devant la carence des vaccins en applications locales, eurent recours à la désinfection quotidienne de la cavité vaginale au cours des six, huit ou dix jours d'irradiation : enlèvement des foyers, injections désinfectantes, remise en place des foyers après leur nettoyage sont autant de manœuvres pénibles, quelquefois douloureuses et fatigantes pour les malades, traumatisantes par leur répétition; afin de les éviter, R. Bernard (1) préconisa un système de drainage annexé aux appareils radifères, et permettant, plusieurs fois par jour, une irrigation du vagin.

Ces procédés ne nous paraissent pas offrir d'avantages pratiques, et les inconvénients qu'ils comportent ne semblent pas compensés par une qualité particulière des résultats.

Revenant alors, en 1933, à la notion du rôle imputable au terrain dans l'apparition des complications infectieuses, A. Raiga et Wallon (2), l'expérimentation prolongée de l'un d'eux sur le bactériophage *in vivo* lui ayant « révélé l'importance des antiphages dans l'évolution et le traitement des infections », dirigèrent leurs investigations dans ce sens. Si, disent-ils, « aucun élément clinique ne permet de prévoir l'éclosion des accidents infectieux avant ou après curiethérapie », il est possible, au contraire, « d'après les résultats des analyses sanguines, d'éviter la surprise d'une infection grave déclenchée par la curiethérapie ». S'étant livrés, dans le sérum sanguin d'un certain nombre de malades atteintes de cancer du col, à la recherche des antistaphyphages et antistreptophages, les auteurs tirèrent de leurs observations les déductions suivantes : l'absence d'antiphages ou la présence d'antistaphyphage seul serait un indice favorable, alors que l'existence d'antistreptophage seul et l'association d'antistaphyphage et d'antistreptophage motiveraient un pronostic sévère ; bien entendu, toute une gamme de gravité, ont-ils précisé, « s'observe suivant les différentes combinaisons, et surtout suivant l'intensité des antiphages révélés par les analyses sanguines ».

Raiga et Wallon avaient recours à l'autohémothérapie pour faire disparaître les antiphages, et aux applications locales de bactériophage pour lutter directement contre les germes microbiens.

Cependant, ajoutaient ces auteurs, « nos expériences à ce sujet sont trop récentes et trop peu nombreuses pour nous permettre d'apporter des conclusions définitives ».

Depuis que furent publiés les travaux que nous venons de relater, nous n'avons pas connaissance que l'expérimentation en ait été élargie ; il est à remarquer, d'ailleurs, que la question des accidents infectieux au cours du traitement du cancer du col continue à retenir au même degré l'attention des spécialistes ayant adopté la méthode d'irradiation continue. N'est-ce pas là un témoignage de l'insuffisance des moyens adjuvants mis en œuvre jusqu'à ce jour pour tenter de remédier auxdits accidents ?

Mais, alors, pourquoi ne pas recourir au procédé de traitement fractionné puisqu'il permet de les éviter et concourt à juguler l'infection ?

Nous devons à la vérité de dire que cette technique, que nous n'avons jamais cessé de recommander, commence à rallier les suffrages d'un certain nombre de curiethérapeutes : tandis qu'en 1926 le regretté professeur Recasens, de Madrid, en confirmait la valeur (3), en 1933 le professeur Ducuing, de Toulouse, et P. Guilhem (4) reconnaissaient, eux aussi, aux applications discontinues des avantages sur le traitement institué en un seul temps, et chaque année voit s'accroître le nombre des auteurs,

(1) Bernard (Raymond), Complications inflammatoires de la curiethérapie dans les cancers du col de l'utérus. Technique des applications de radium (*Presse médicale*, nº 4, 14 janvier 1933).

(2) Raiga (A.) et Wallon (E.), *Le rôle du terrain dans les complications infectieuses des cancers du col utérin. Les antiphages, le bactériophage* (Madrid, 1933).

(3) Recasens (S.), Curiethérapie du cancer (*Société internationale de chirurgie*, Rome, avril 1926).

(4) Ducuing (J.) et Guilhem (P.), Curiethérapie du cancer du col et température (*Presse médicale*, nº 54, 8 juillet 1933).

surtout étrangers, qui les mettent en pratique, en mentionnent l'intérêt et en prônent l'emploi.

Aucune objection, en effet, ne peut être faite à notre modalité d'irradiation, le fractionnement de la dose en trois applications de quarante-huit heures, espacées de cinq jours, laissant de côté toute crainte d'apparition d'une radio-résistance, si minime soit-elle, des cellules cancéreuses. De plus, au cours des intervalles de repos, une large évacuation des liquides purulents est permise dont les effets se traduisent couramment par une baisse progressive de la température lorsqu'il en existe déjà avant que ne commence le traitement : c'est ainsi, par exemple, que des malades présentant au moment de la première application 39° chaque soir depuis de longs jours n'ont plus que 38° lors de la deuxième, et sont à 37°,5 lorsque doit être pratiquée la troisième. Nous avons eu, à différentes reprises (1) l'occasion de publier quelques courbes très représentatives à ce point de vue.

De cette action à la fois cancéricide et indirectement désinfectante du radium, tel que nous l'appliquons, résulte la possibilité d'institution immédiate du traitement chez les malades fébriles, sans qu'il soit nécessaire d'attendre une chute spontanée et problématique de la température ; rappelons qu'en pareils cas notre première irradiation est toujours uniquement vaginale.

Le fait que, sur 1 724 malades, nous n'ayons à déplorer aucun décès par accidents infectieux nous paraît être un argument saisissant en faveur de l'irradiation fractionnée ; certes, il nous est arrivé parfois — dans 11 cas exactement — d'enregistrer des symptômes péritonéaux assez accusés, mais une seule malade nous a donné l'impression, durant quelques jours, d'être véritablement en danger : il s'agissait d'une femme hospitalisée au Centre anticancéreux de l'hôpital Necker qui, à la suite d'une application intra-utérine de quarante-huit heures, fit de l'hyperthermie avec réaction abdominale violente accompagnée d'un tympanisme extrêmement prononcé et douloureux qu'aucune thérapeutique médicale ne parvenait à vaincre ; Robineau prit alors le parti d'aboucher l'appendice à la peau : peu à peu, tout rentra dans l'ordre, et actuellement, quinze ans après son traitement, la malade est en parfaite santé.

(1) DEGRAIS (P.) et BELLOT (A.), *Traité pratique de Curiethérapie*, tome III, p. 55 (J.-B. Baillière, éd., 1938).

Qu'il nous soit permis enfin, en ce qui concerne les résultats, de faire remarquer que l'irradiation fractionnée soutient aisément la comparaison avec la méthode d'application continue : le pourcentage de guérisons après cinq ans, établi pour nous par les assistantes sociales du Centre de Necker, donne en effet les chiffres suivants : degré I : 83,33 p. 100 ; degré II : 67,64 p. 100 ; degré III : 36,08 p. 100. Nous ne parlerons pas, naturellement, des malades arrivées au IV[e] stade, qui groupe les cas absolument désespérés ; elles ne doivent pas être, cependant, abandonnées puisqu'il nous est donné de compter, à ce degré, des survies de plus de quatre ans.

En résumé, nous basant sur une abondante documentation clinique échelonnée sur de longues années d'expérience, nous dirons que l'irradiation discontinue du cancer du col de l'utérus constitue le procédé permettant le plus sûrement d'écarter les accidents infectieux graves et mortels susceptibles de survenir au cours du traitement ou à sa suite immédiate ; qui plus est, au cas où une vaccinothérapie, non locale mais générale et efficace, viendrait à être découverte, il y aurait utilité, croyons-nous, quitte à réduire la durée des intervalles de repos, à fractionner, malgré tout, le traitement pour éviter que ne s'accumulent dans les cavités utérine et vaginale des liquides et substances toxiques dont la résorption ne pourrait que porter atteinte à l'état général.

LA THÉRAPEUTIQUE PAR LA VITAMINE B_1 (ANEURINE) EN INJECTION INTRARACHIDIENNE

PAR

François SCICLOUNOFF et Hayri SEYLAN
(Travail de la Clinique médicale universitaire de Genève, Prof. : M. Roch.)

L'administration intrarachidienne de la vitamine B_1 est préconisée depuis environ deux ans. Stern, en Amérique, semble avoir été le premier à recourir à cette voie d'introduction ; par la suite, Friedemann en Suisse, Bauke et Wirtz en Allemagne rapportent des observations intéressantes.

Dans un récent mémoire, Stern expose les résultats obtenus chez 28 malades. Il aurait fait 120 injections intrarachidiennes aux doses de 1 à 100 milligrammes. Cet auteur prétend que la vitamine B_1 administrée par la bouche ou par voie parentérale ne peut pas atteindre le système nerveux central, car elle serait digérée ou neutralisée par le contenu intestinal alcalin ou par l'alcalose humorale ; et même, affirme-t-il, si l'aneurine arrivait à passer dans le liquide céphalo-rachidien, elle y serait rapidement neutralisée par la réaction alcaline qu'on y trouverait fréquemment, et qui serait assez importante. L'effet favorable de l'aneurine, ajoute Stern, serait beaucoup plus sûr après introduction par voie rachidienne, parce que cette substance persisterait alors pendant quelques jours dans l'organisme, ce qui n'est pas le cas lors de son administration orale ou parentérale. L'auteur commence, en général, par une injection intrarachidienne de 10 milligrammes, dose qu'il renouvelle tous les quatre à sept jours ; les cas auxquels il a appliqué ce traitement concernent différentes affections, parmi lesquelles 10 cas de cancer inopérable, 2 cas de sclérose en plaques, 1 cas de dégénérescence pyramidale, 1 cas de sciatique, 1 cas de poliomyélite, 1 cas de béribéri, etc. Les malades ainsi traités se sentent mieux et paraissent réellement aller mieux ; l'appétit revient, les douleurs diminuent ou disparaissent, les articulations deviennent plus souples et plus libres, la diplopie est corrigée, la parole redevient facile, les malades sont gais et se sentent rajeunis. Beaucoup d'affections chroniques et incurables, notamment des scléroses en plaques, des encéphalites, des poliomyélites, peuvent répondre favorablement à ce traitement.

Friedemann, en Suisse, a signalé, déjà avant Stern, une action remarquable dans 2 cas de syndrome de Korsakoff et dans 1 cas de lues cérébro-spinale. Ses malades, absolument impotents avant le traitement, ont été améliorés à tel point qu'ils ont pu reprendre leur travail avec une capacité totale.

Bauke, ainsi que Wirtz, en Allemagne, ont appliqué ce traitement. Le premier a soumis à cette thérapeutique 30 cas de poliomyélite aiguë à la période de début et 10 cas arrivés à une période plus avancée. Chez 3 enfants qui étaient déjà dans le stade paralytique, la parésie s'améliora immédiatement après l'injection. Cette amélioration surprenante serait durable, et l'auteur se demande si l'effet immédiat constaté ne tient pas à la décompression rachidienne par la ponction lombaire, et si, en général, de telles améliorations ne peuvent pas survenir spontanément.

Stern et Bauke insistent sur la voie intrarachidienne en se basant sur l'absence de passage de l'aneurine dans le liquide céphalo-rachidien lors d'une injection sous-cutanée ou intramusculaire de cette vitamine ; pour ces auteurs, une telle absence prouverait que la vitamine B_1 n'arrive pas jusqu'au système nerveux.

Cependant, nous avons l'impression qu'une partie de l'aneurine injectée dans le muscle arrive certainement dans le cerveau, mais que son passage dans le liquide céphalo-rachidien est empêché soit par une imperméabilité des plexus choroïdes, soit parce que cette aneurine est retenue par le tissu nerveux, tissu dont l'affinité pour la vitamine B_1 est bien connue. D'ailleurs, l'étude de l'élimination urinaire prouve que l'aneurine injectée chemine dans le torrent sanguin pendant plusieurs heures, sans y être détruite, et que pendant ce temps le système nerveux en recevra la partie qu'il sera capable de capter et d'utiliser, à moins de circonstances rares, telles que la présence dans la circulation de sang hémolysé ou d'une alcalose humorale favorisant la destruction de la vitamine B_1.

L'un de nous a pu constater, par la prolongation de l'élimination urinaire, que l'aneurine

introduite dans le rachis persiste pendant plusieurs jours dans l'organisme ; ce fait paraît conférer un avantage non négligeable à l'injection intrarachidienne, bien que nous ne soyons pas fixés sur les possibilités de résorption des surfaces baignées par le liquide céphalo-rachidien. Il est difficile de dire si la vitamine dans le liquide céphalo-rachidien agit sur place ou si, pour être utilisée par le tissu cérébral, elle doit d'abord passer dans le sang ; dans ce cas, le canal rachidien ne servirait que de dépôt, d'où la vitamine sortirait et agirait au fur et à mesure. Cette dernière éventualité ferait perdre toute importance à la voie intrarachidienne, car celle-ci sera aisément remplaçable par des injections parentérales plus rapprochées les unes des autres. A notre avis, l'absence de vitamine B_1 dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas un critère absolu permettant d'admettre que la vitamine B_1 injectée dans le muscle ne parvient pas dans le cerveau.

Nos résultats.

Ayant eu connaissance des succès enregistrés par Stern et par Friedemann, nous nous sommes décidés d'essayer cette thérapeutique dans quelques cas appropriés.

Aussi avons-nous tenté de soigner, au cours de l'année 1938, 11 malades, dont 3 atteints de polynévrite alcoolique, 2 de sclérose en plaques, 3 de poliomyélite antérieure aiguë, 2 d'arthralgies posthémiplégiques et 1 cas d'astasie-abasie avec troubles sensitifs d'origine inconnue.

Tous ces malades ont été soumis à une cure intrarachidienne de sept ou huit injections d'aneurine, un seul n'a reçu que cinq injections. Celles-ci étaient faites à environ six heures d'intervalle l'une de l'autre. La première dose variait entre 4 et 10 milligrammes, les suivantes étaient en général de 50 milligrammes. Après l'écoulement de 10 à 20 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, l'aneurine a été injectée très lentement.

La tolérance a été parfaite ; sur 90 injections que nous avons pratiquées avec le Benerva Roche, deux fois seulement nous avons noté des céphalées légères et des nausées passagères. Le liquide céphalo-rachidien montrait, dès la deuxième injection, une réaction lymphocytaire modérée, de 30 à 40 éléments par millimètre cube, accompagnée d'une légère hyperalbuminose, de $0^{gr},30$ à $0^{gr},40$ pour 1 000.

Voici maintenant les résultats cliniques que nous avons obtenus :

Polynévrite alcoolique.

Nous avons soigné 3 malades atteints de cette affection.

L'un d'entre eux, âgé de soixante et un ans, est dans un état particulièrement grave ; les membres inférieurs sont complètement paralysés et présentent une atrophie très prononcée avec disparition des réflexes tendineux. En outre, on note une vive douleur à la pression des masses musculaires des jambes et des cuisses, autrement la sensibilité ne présente pas de troubles objectifs. Le malade est apathique et manifeste un dégoût pour la nourriture.

Il a reçu, par voie intrarachidienne, une injection de 10 milligrammes et sept injections de 50 milligrammes d'aneurine. Dès la troisième injection, notre malade ressent une amélioration importante de l'état général, il peut se tenir debout à l'aide d'un tricycle. Vers la sixième injection, il est capable de soulever les pieds au-dessus du plan du lit, il peut s'asseoir dans son lit sans l'aide des infirmiers. A la fin de la cure, le malade arrive à marcher, aidé de deux infirmiers ou au moyen d'un appareil spécial. La marche n'est jamais revenue complètement. L'amélioration subjective a été extraordinairement marquée. Le malade, ainsi amélioré, fut évacué quelques semaines plus tard dans un établissement de repos.

Les deux autres malades, âgés respectivement de cinquante-deux et de quarante-neuf ans, étaient moins sérieusement touchés, et l'amélioration fut importante. Pour ne pas allonger inutilement cet exposé, nous ne faisons que mentionner ces deux cas.

Sclérose en plaques.

Nous avons traité 2 femmes, dont une dans un état grave et l'autre assez peu touchée.

La première, âgée de dix-neuf ans, présentait tous les signes classiques de la maladie : paraplégie complète, nystagmus, scansion de la parole, troubles de la phonation et de la

déglutition, tremblement intentionnel, euphorie et quelques troubles sphinctériens.

Après la troisième injection intrarachidienne, l'état général s'améliore beaucoup, l'incoordination des membres supérieurs diminue sensiblement et la malade peut manger seule ; en outre, elle arrive à soulever un peu sa jambe droite au-dessus du plan du lit. Dès la cinquième injection, elle commence à tricoter et peut faire quelques pas, aidée par le personnel de la salle. La possibilité de marcher seule n'est pas revenue.

Cette amélioration s'est maintenue pendant plusieurs semaines. Postérieurement, une cure au Pyrifer coïncide malheureusement avec une péjoration manifeste. Une nouvelle thérapeutique à l'aneurine consistant en deux injections intrarachidiennes de vitamine B_1 et plusieurs injections intramusculaires n'a pas donné les résultats favorables que nous avions enregistrés à la première cure.

La deuxième malade, bien que moins sérieusement touchée, n'a pas bénéficié du traitement.

Poliomyélite antérieure aiguë.

Nous avons eu l'occasion de suivre 3 malades atteints de maladie de Heine-Medin. Le traitement a été institué alors que les paralysies étaient déjà constituées.

Un homme âgé de vingt-six ans, envoyé dans le service pour méningite, fait, quelques jours après son admission dans le service, une paralysie localisée dans la moitié gauche du corps. L'atrophie et les troubles moteurs sont très marqués. Une cure à l'aneurine par voie sous-cutanée ne paraît pas avoir un effet appréciable. La régression est lente. Quelques semaines après, il est soumis à une série de cinq injections administrées par voie intrarachidienne.

Dès la deuxième injection, le malade ressent une amélioration subjective très nette ; il a l'impression de mouvoir beaucoup plus facilement ses membres paralysés, bien que ceux-ci ne présentent aucune amélioration subjective. Après la troisième injection, on note effectivement une récupération modérée, mais nette, de la force musculaire du bras surtout. Depuis ce moment, l'amélioration n'a plus continué, mais le progrès acquis s'est maintenu.

La deuxième observation concerne une fillette de quatorze ans qui présente une monoplégie du membre supérieur gauche, survenue brusquement après un état grippal discret. Il y a une grosse atrophie des muscles du bras et de l'avant-bras avec impotence fonctionnelle totale. La malade a reçu sept injections intrarachidiennes d'aneurine de 50 milligrammes chacune. Dès le début du traitement, on observe une récupération modérée du muscle long supinateur. A part cette amélioration, la monoplégie persiste depuis plusieurs mois en dépit de tout traitement.

La troisième observation a trait à une malade présentant une paraplégie, malade chez laquelle le traitement n'a eu aucun effet favorable.

Arthralgies par troubles végétatifs des membres paralysés de deux hémiplégiques.

Deux hémiplégiques qui souffraient de douleurs dans les articulations de leurs membres paralysés furent soumis à la thérapeutique par la vitamine B_1 injectée dans le rachis. Les résultats n'ont pas été favorables. Chez l'un d'entre eux, l'autopsie montra l'existence d'un foyer de ramollissement dans la région thalamo-capsulaire expliquant les douleurs.

La onzième observation concerne une malade atteinte d'une astasie-abasie, compliquée de troubles sensitifs prononcés. L'administration de vitamine B_1 a paru avoir un effet favorable sur la récupération de la sensibilité, mais, les réponses de la malade n'étant pas précises, il nous est impossible de tenir compte de cette observation.

Résumé et conclusions.

Trois cas de polynévrite alcoolique ont été améliorés par l'injection intrarachidienne de vitamine B_1 ; bien que favorables, ces résultats ne nous paraissent pas supérieurs à ceux que nous obtenons, en général, avec la vitamine B_1 administrée par voie orale ou parentérale.

Nous avons soigné deux femmes atteintes de sclérose en plaques ; l'une a été sensiblement améliorée, l'autre n'a pas réagi du tout.

S'agissait-il, chez la première, d'une action réelle de la vitamine B_1 ou bien d'une de ces rémissions spontanées que l'on observe si fréquemment au cours de cette maladie ? Il est difficile de le préciser. Notons cependant qu'une seconde cure, pratiquée après une rechute, n'a pas eu, chez cette malade, le même effet favorable.

Dans deux cas sur trois de poliomyélite antérieure aiguë avec des paralysies déjà constituées, le traitement intrarachidien par l'aneurine a paru avoir un effet minime, mais net. Bien que peu important, c'est la première fois que nous observons un effet rapide et favorable dans cette maladie, d'autant plus que, chez le premier malade, une cure préalable par voie sous-cutanée avait échoué. Quant à l'efficacité de l'aneurine signalée par les auteurs au cours de la première phase de la maladie, il est difficile de se prononcer, car on observe assez fréquemment des régressions spontanées complètes. Évidemment, cette réserve ne nous autorise pas à proscrire la vitamine B_1 au cours de cette phase.

Deux malades souffrant d'arthralgies post-hémiplégiques et une femme atteinte d'astasie-abasie n'ont pas bénéficié de ce traitement.

Dans la plupart des cas, la vitamine B_1 a eu un effet très favorable sur l'état général des malades, de même que sur leur état subjectif.

Les résultats que nous venons d'exposer ne sont donc pas aussi brillants que ceux qui ont été observés par d'autres auteurs.

Nous avons l'impression que l'administration intrarachidienne de l'aneurine devra être réservée aux malades qui n'ont pas réagi favorablement lors d'une cure préalable faite par voie orale.

Bibliographie.

STERN (E.-L.), *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1938, t. CXI, n° 12, p. 1127.

FRIEDEMANN (A.), *Schw. Arch. f. Neur. u. Psych.*, 1937, Bd XXXIX, p. 236.

BAUKE (E.-E.), *Deutsche Med. Woch.*, 1939, p. 205.

WIRTZ (J.-W.), *Mediz. Klinik*, 1938, p. 471.

ROCH (M.) et SCICLOUNOFF (FR.), *Schweiz. Med. Woch.*, 1938, p. 1343.

SCICLOUNOFF (FR.) et BROCCARD (R.), *Ibid.*, 1936, p. 985.

SCICLOUNOFF (FR.) et BAUER (F.-K.), *Ibid.*, 1939, p. 477.

SCICLOUNOFF (FR.), *C. R. Soc. biol. de Paris*, t. LXXX, 1939, p. 980 et 981 ; *Schweiz. Med. Woch.* (sous presse).

KASAHARA (M.), KAKUSUI (T.) et NAN (S. S.), *Klin. Woch.*, 1938, p. 1259.

VILLELA (G.-G.), *Science*, 17 mars, 1939, t. LXXXIX, p. 251 (cité dans *Vitamin, Literatur-Ubersicht « Roche »*, 1939, n° 8.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Considérations sur le traitement chirurgical de la phlébite du membre inférieur et de ses séquelles éloignées.

S'il n'est pas encore possible actuellement d'intervenir directement sur le segment de veine oblitéré au cours de la phlébite, il existe cependant des possibilités de traitement chirurgical très efficace.

LERICHE les étudie en détail (*Journal international de chirurgie*, Bruxelles, tome III, n° 6, novembre-décembre 1938, p. 585).

S'il lui a été possible une fois de réséquer avec succès une veine fémorale cependant aplatie, il n'a jamais pu encore localiser de manière précise le siège de la thrombose et réaliser l'opération idéale : la résection du segment oblitéré. Les progrès réalisés par Yoão dos Santos dans les phlébographies permettent cependant les plus grands espoirs.

Actuellement, le traitement de la phlébite aiguë est l'infiltration lombaire, qui supprime la douleur et permet le lever précoce. Mais, à côté de la phlébite aiguë, il existe les séquelles redoutables de certaines phlébites qui sont essentiellement : les gros œdèmes, les ulcères trophiques, l'atrophie cutanée rétractile du tiers inférieur de la jambe. Les malades atteints d'une de ces trois complications deviennent de véritables infirmes.

Leriche a d'abord essayé de vérifier l'état des veines iliaques et de la veine cave, avec le but de réséquer le segment oblitéré ; il a dû y renoncer, l'abord de la veine cave étant barré par de véritables paquets de varicocèles qui débouchaient dans le vaisseau à enlever. Il a donc pensé à agir sur le sympathique lombaire et au-dessus des gros paquets veineux et collatéraux.

L'expérience a montré les bons effets de l'ablation du premier ganglion lombaire, tant immédiats qu'à distance, sur l'élément douleur et sur les atrophies cutanées. Elle agit moins bien sur les œdèmes et sur les ulcérations.

Le seul traitement de ces œdèmes est la résection du segment veineux oblitéré, peut-être combinée avec des sympathectomies hautes.

Chez les inopérables, le sérum salé hypertonique intraveineux, deux ou trois fois par semaine, pourra apporter un soulagement appréciable.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

L'OPHTALMOLOGIE EN 1939

PAR

le Dr L. GUILLAUMAT

De nombreux travaux ont marqué l'année 1939 dans le domaine oculaire. Procédant d'un esprit surtout clinique, certains précisent les symptômes, définissent les aspects des affections oculaires. D'autres, au contraire, d'allure plus rigoureuse, plus scientifique, cherchent à faire progresser notre connaissance intime des maladies qui frappent l'organe de la vision, à en expliquer le processus anatomique ou le mécanisme biologique. Aux mémoires cliniques, aux travaux de laboratoire se sont ajoutées de riches acquisitions dans le domaine thérapeutique. L'action des médicaments chimiques de synthèse a valu aux ophtalmologistes de beaux succès dans les processus infectieux atteignant le globe ou ses annexes. Mais de moins en moins l'acte médical semble devoir se cantonner dans un esprit particulariste. Répondant à cette évolution, à cette tendance sociale de la médecine, le rapport annuel de la S. F. O. a envisagé et développé avec autant d'ampleur que de précision la pathologie oculaire du travail.

Comme d'habitude, nous exposerons successivement, parmi les travaux qui nous ont paru devoir particulièrement intéresser le praticien et le spécialiste : ceux qui traitent de lésions du segment antérieur, du segment postérieur, pour terminer par une analyse des mémoires consacrés aux syndromes oculaires, aux rapports de l'œil avec la médecine générale et à la thérapeutique.

Segment antérieur.

Au moment où le rôle de la tuberculose dans certaines manifestations oculaires paraît de plus en plus important, Benalioua (1), d'Oran, nous donne une excellente revue générale de la **primo-infection tuberculeuse de la conjonctive.** Morax et Rist ont admirablement étudié ces primo-inoculations conjonctivales dans un mémoire récent. Calmette et ses collaborateurs ont montré aussi la possibilité de contamination interhumaine par voie conjonctivale. Benalioua réunit 181 observations de tuberculose conjonctivale, mais 62 d'entre elles seulement semblent appartenir au cadre des primo-infections. C'est donc une affection rare, qui se montre surtout chez l'enfant de deux à huit ans, et particulièrement chez la fille.

L'unilatéralité stricte des lésions conjonctivales et ganglionnaires en est le caractère clinique dominant, beaucoup plus strict que dans les tuberculoses de seconde infection. La période d'incubation qui les précède varie de quinze jours à quelques semaines : elle correspond à la phase des modifications humorales qui aboutissent à l'apparition des réactions tuberculiniques. Cliniquement, ce chancre d'inoculation conjonctivale ne se marque par aucun trouble fonctionnel marqué : c'est une conjonctivite subaiguë qui paraîtrait banale n'étaient son caractère unilatéral et l'apparition presque simultanée d'une adénopathie prétragienne. La paupière, surtout la paupière supérieure, montre une tuméfaction plus ou moins marquée déterminant un ptosis plus ou moins accentué. Les lésions qui occupent la zone supra-tarsale affectent des types très variés : nodulaire, ulcéreux, pseudo-membraneux, végétant, souvent associés. La conjonctive bulbaire est beaucoup plus rarement atteinte. Quant à l'adénopathie, elle est volumineuse, indolente, préauriculaire, déformant la face ; c'est le deuxième élément du complexe primaire de la classification de Ranke.

Des preuves complémentaires de la nature tuberculeuse primitive de l'affection sont apportées par l'examen de l'état général : bacilloscopie des crachats, ensemencement du produit de lavage de l'estomac sur Lœwenstein ou Petroff. Toutes ces recherches sont souvent négatives et doivent être complétées par les réactions tuberculiniques. Classiquement, celles-ci sont positives dès l'apparition du chancre de primo-infection. En réalité, il existe de nombreuses exceptions à cette loi : elles mettent en évidence la période d'incubation qui voit s'établir la lente tuberculisation de l'individu : évolution que peuvent apprécier les cuti- ou intradermo-réactions pratiquées en série.

Mais Benalioua a soin de rappeler les précautions nécessaires pour laisser toute leur valeur à ces réactions : ne pas faire d'injection de tuberculine qui empêche ou retarde l'apparition des réactions locales pendant quelques jours ; pratiquer les cuti- ou intradermo-réactions en des endroits différents du corps pour ne pas donner lieu à des phénomènes de sensibilisation locale.

Certaines observations classiques ont contribué à assombrir le pronostic de la primo-infection conjonctivale. Il semble qu'à la lumière des travaux récents on puisse reviser ce jugement. Morax et Rist y insistaient dès 1935, et « le contraste est grand, disait l'un d'eux, entre la béni-

(1) *Ann. d'ocul.*, octobre 1938.

gnité relative de la primo-infection conjonctivale et la sévérité extrême de la primo-infection préputiale ». La mortalité est nulle dans les cas bien étudiés, la morbidité minime, et l'atteinte oculaire demeure un phénomène strictement isolé.

L'auteur étudie ensuite les divers travaux consacrés à la pathogénie de cette primo-inoculation, la voie de propagation éventuelle du processus tuberculeux, sans doute lympho-sanguine, puis termine son intéressante revue générale par des remarques diagnostiques et des conseils thérapeutiques. Conjonctivite de Parinaud, sporotrichose, lymphogranulomatose bénigne peuvent simuler par certains côtés la tuberculose conjonctivale, d'où la nécessité d'un examen très complet, car la muqueuse conjonctivale réagit selon le même processus à des agressions de nature très diverse.

C'est un traitement général qu'il convient naturellement d'opposer à ce chancre d'inoculation dont l'évolution locale est bénigne ; aussi faut-il se garder d'un traitement oculaire qui serait à la fois trop énergique vis-à-vis de la lésion locale et insuffisant contre l'affection générale.

Segment postérieur.

Comme tous les ans, le **décollement de la rétine** a suscité de nombreuses études. Les auteurs se sont surtout attachés à en préciser l'anatomie pathologique, la pathogénie et à élucider le mécanisme de sa production, de son évolution et de sa guérison même.

C'est ainsi que Redslob (1) pratique des coupes d'un globe énucléé pour blessure perforante et au niveau duquel il découvre, au milieu d'une rétine d'aspect normal, un très minime soulèvement, amorce possible d'un décollement plus étendu. Cette lésion, très caractéristique par les cavités kystiques qui occupent surtout la plexiforme externe de la rétine, répond à une zone choroïdienne limitée mais profondément remaniée : très forte dilatation veineuse, néoformation scléreuse engainant notamment les artères. Ces modifications ont abouti à une transsudation qui, après avoir traversé l'épithélium pigmentaire, a soulevé la rétine. Il semble donc bien que, dans le cas présent, l'altération choroïdienne soit l'origine du décollement rétinien, et que la déchirure ne survienne que secondairement, sur une rétine amincie et distendue, déjà soulevée. Très judicieusement, l'auteur se défend d'appliquer pareil mécanisme à tous les décollements et reconnaît la possibilité de lésions vitréennes primitives entraînant une déchirure rétinienne, puis un soulèvement de la membrane.

(1) *Ann. d'ocul.*, septembre 1938.

C'est aussi au décollement de la rétine que Magitot (2) consacre une étude clinique et anatomique très poussée ; de remarquables microphotographies montrent dans son article la séparation de la membrane vitrée et de l'épithélium pigmenté, l'état des grains pigmentaires et les verrucosités hyalines qui repoussent les cellules visuelles. Cette prolifération hyaline et cette sécrétion de liquide semblent traduire une dégénérescence cellulaire qui détermine le décollement. Toutes les lésions prédominent sur l'épithélium pigmenté, feuillet externe de la vésicule optique secondaire. Leur origine précise est encore difficile à élucider, mais les troubles circulatoires y jouent certainement un rôle important.

Bessières et Bruel, de Bordeaux (3), ont comparé expérimentalement les **effets anatomiques de la thermo-cautérisation perforante et de la diathermo-coagulation sur le globe oculaire.** Depuis longtemps, en effet, nous manions des instruments, nous suivons des techniques dont nous ne connaissons pas complètement les résultats, et Coppez est un des seuls à avoir scientifiquement étudié les conséquences physiques et anatomiques des coagulations pratiquées dans les décollements de la rétine. Ils concluent, de leur travail très consciencieux et documenté, que la diathermie en surface a une action plus violente sur la rétine que sur la choroïde, et sur celle-ci que sur la sclérotique. Cette action est maxima aux bords de l'électrode, mais il faut soigneusement doser la température de l'électrode : 80° est, comme l'a montré Coppez, le nombre optimum. La pigmentation apparaît assez tôt, elle est surtout rétinienne, l'épithélium y jouant le rôle principal.

La coagulation est, par contre, mieux répartie par la diathermie perforante : la soudure, réalisée avec une pigmentation abondante de la choroïde, paraît plus vivante et plus solide. La production accidentelle d'une hémorragie donne lieu à un bourgeon conjonctif. L'inconvénient de cette méthode réside dans la difficulté de son dosage et son action congestive oculaire.

Quant à la thermo-ponction, très violente, elle détruit brutalement une tranche de chaque membrane oculaire, déterminant des proliférations intenses, parfois nuisibles, mais parfois aussi d'une solidité à toute épreuve.

Dans sa thèse, Mlle Thouënon (4) fait une

(2) *Ann. d'ocul.*, novembre 1938.

(3) *Arch. d'ophtal.*, juin 1939.

(4) Marguerite Thouenon, Les pseudogliomes de la rétine (*Thèse de Paris*, 1939).

étude consciencieuse des **pseudogliomes de la rétine**. Elle montre que leur existence pose au clinicien un problème diagnostique extrêmement épineux. Car tous les signes théoriques qui en ont été donnés : reflet jaunâtre, hypotonie du globe, bonne transillumination, phénomènes inflammatoires anciens ou contemporains, peuvent manquer ou, au contraire, relever d'une véritable tumeur intra-oculaire. Après un rappel complet de l'étiologie de ces accidents, M[lle] Thouënon conseille la surveillance étroite du malade et, au moindre doute, l'énucléation du globe oculaire.

Hudelo (1) nous présente un document photographique extrêmement intéressant : celui d'une **chorio-capillaire** étalée à plat. La netteté de la coupe et de sa reproduction lui permet d'avancer de judicieuses remarques : la membrane se présente comme une véritable nappe sanguine percée de trous réguliers plutôt que comme un réseau capillaire : les globules peuvent passer à deux de front, sur 15 millimètres de diamètre par conséquent. La paroi du capillaire ne montre aucune structure cellulaire ni fibrillaire, mais les noyaux des éléments endothéliaux en sont bien visibles çà et là sous forme d'épaississements fusiformes ou triangulaires : ils occupent les angles de jonction des trabécules et non les faces. L'opinion de Wolfrum sur la structure de la chorio-capillaire se trouve donc vérifiée.

Les **rétinites** et particulièrement celles qui accompagnent l'**hypertension artérielle** ont suscité de nombreux travaux. On s'attache à préciser ce qui revient, dans la production des exsudats, des hémorragies, à l'hypertension proprement dite, à l'azotémie ou à la néphrite : intoxication par un trouble du métabolisme des protéines, déséquilibre local par lésion vasculaire, défaillance du système capillaire, tous ces éléments contribuent sans doute à donner à la rétinite hypertensive un aspect bien particulier que Riser, Couadau, Planques et Valdiguié ont décrit dans les *Annales d'oculistique* d'avril 1939.

Ils rappellent au début l'anatomie et la physiologie de cette circulation rétinienne qui appartient à la fois au domaine des artérioles et à celui des capillaires, dont la tension, facile à mesurer par le procédé de Bailliart, relève de nombreux facteurs : pression artérielle générale, tonus du globe oculaire, tension du liquide céphalo-rachidien.

Ils font ensuite une sémiologie précise de l'ophtalmoscopie vasculaire, rappelant le rapport entre les tensions diastoliques de l'humérale et de la centrale de la rétine, l'indice de Fritz qui apprécie dans une certaine mesure la souplesse des parois vasculaires et les petits signes vasculaires, bien connus des ophtalmologistes étrangers, dont Bailliart vient de faire une revue critique : aspect moniliforme des artères, tortuosité, teinte plus sombre des veines écrasées par les artères aux points de croisement.

D'autres manifestations apparaissent et s'accroissent très sensiblement avec l'âge, disent les auteurs, plus qu'avec le degré de l'hypertension : ce sont de petits anévrysmes, des hémorragies, des exsudats d'un blanc jaunâtre groupés eu foyers de capillarite, un œdème gonflant la papille et la rétine voisine. Cette triade : œdème, exsudats, hémorragies, étant tout à fait caractéristique.

Dans une seconde partie de leur mémoire, les auteurs groupent les lésions ophtalmoscopiques selon les circonstances au cours desquelles on les découvre, selon les formes cliniques des diverses maladies hypertensives.

Ils distinguent à cet égard : les hypertensions artérielles bien tolérées avec artériosclérose simple, où le fond d'œil est normal ou presque normal, et les hypertensions artérielles malignes riches en symptômes ophtalmoscopiques : œdème papillo-rétinien, hémorragies, exsudats. Dans les angioscléroses malignes sans néphrite, l'œdème serait massif et blanchâtre, les décollements rétiniens plus fréquents que dans les glomérulonéphrites.

Dans l'hypertension paroxystique, on observerait surtout un rétrécissement spasmodique des artères rétiniennes, un œdème volumineux papillo-maculaire et des hémorragies profuses.

Les auteurs terminent leur riche documentation en individualisant la rétinite hypertensive du diabétique.

C'est aussi au cours de l'hypertension artérielle que l'on a le plus de chances de rencontrer les **spasmes des vaisseaux rétiniens** dont Paterakis fait une bonne étude dans le numéro de février des *Archives d'ophtalmologie*.

Après un rappel historique très documenté, il envisage l'aspect clinique, et, dans l'ignorance où nous sommes de l'étiologie et de la pathogénie de ces angiospasmes, étudie topographiquement : ceux de l'artère centrale elle-même, puis d'une de ses branches, pour terminer par les spasmes des rameaux maculaires. L'évolution de cette dernière forme est rapide et immédiatement favorable, mais la répétition des crises aboutit à des lésions opthalmoscopiques permanentes : la capillarite de Bailliart.

Les spasmes sans lésion vasculaire se rencontrent habituellement à la phase de début de la maladie hypertensive. Mais la phase terminale s'accompagne d'altérations visibles.

(1) *Ann. d'ocul.*, mars 1939.

Au cours de l'hypertension paroxystique, le spasme a des caractères spéciaux : bilatéral, intense et durable.

La maladie de Raynaud, la crise épileptique déterminent également des spasmes au niveau de l'artère centrale de la rétine.

Des intoxications générales par la quinine, le tabac, une insuffisance ovarienne, une infection locale voisine : dentaire ou sinusienne, en sont parfois responsables. C'est dire que des causes nombreuses et variées peuvent déclencher ces accidents. Il s'ensuit que leur mécanisme doit être également assez varié. Les vaso-dilatateurs occupent évidemment la première place dans le traitement : nitrite d'amyle, acécholine à laquelle on associe la papavérine, les barbituriques. Dans la mesure du possible, on y ajoutera un traitement étiologique.

Cette question si importante du point de vue oculaire comme de celui de la pathologie générale a été reprise et étudiée très complètement par Dubois-Poulsen dans son **rapport à la S. O. P. sur les rétinites dites « hypertensives »**.

L'auteur préfère le terme de rétinopathie, qui ne préjuge pas de l'existence de lésions inflammatoires rétiniennes.

L'œdème papillaire en est le premier signe, avec élévation de la pression diastolique de l'artère centrale de la rétine, et tout peut en rester là dans les cas bénins. Dans les cas où l'affection évolue, elle peut demeurer une maladie purement vasculaire ou s'accompagner d'insuffisance rénale. De nombreux signes différentiels ont été tirés de l'examen ophtalmoscopique. Ils sont sans valeur, et rien ne permet de distinguer par le seul aspect du fond d'œil une hypertension solitaire d'une néphrite hypertensive. La possibilité d'une hypertension intracranienne contribue à assombrir le pronostic et crée une forme spéciale d'hypertension pseudo-tumorale.

Il est souvent impossible, en pareil cas, de distinguer la rétinopathie de la stase papillaire. Les pressions rétiniennes qui restent élevées dans la rétinite non traitée ont cependant tendance à s'abaisser dans la stase papillaire. La radiographie et l'étude médicale générale du malade restent les meilleurs éléments du diagnostic.

Dans la rétinite diabétique, la pression de l'artère centrale de la rétine est normale, et la papille conserve habituellement des bords nets.

Le traitement des manifestations rétiniennes de l'hypertension artérielle est assez décevant : il doit être réglé par l'état de la circulation générale et de la pression rétinienne : la décompression céphalo-rachidienne semble avoir donné de bons résultats dans quelques cas. C'est que la pathogénie de cette affection est loin d'être élucidée. Certains ont incriminé une toxémie, mais sans pouvoir en préciser la nature : l'azotémie même n'est pas constante, le déséquilibre du métabolisme du chlore, très net chez quelques malades, fait défaut chez d'autres et demande à être plus étudié.

La cholestérinémie, autrefois accusée, n'est pas constante non plus : un seul élément est commun à toutes ces manifestations : l'hypertension artérielle, avec ou sans hypertension intracranienne.

Annexes du globe.

Ayant déjà étudié la motilité du globe oculaire, Jayle (1) s'occupe maintenant des **mouvements des paupières** et notamment des spasmes acquis du releveur de la paupière supérieure dans un travail très complet. Ces spasmes peuvent être binoculaires, monoculaires ou à bascule. Les premiers peuvent être permanents ou intermittents. Bien visible dans le regard de face, cette contracture palpébrale n'interrompt pas le clignement physiologique, les mouvements du globe s'accompagnent de syncinésies assez particulières : signe de de Graefe dans le regard en bas notamment. L'occlusion palpébrale dans le sommeil est rarement complète ; fréquemment aussi la réouverture de la paupière fermée est anormale. Mais la séméiologie palpébrale n'est pas isolée et s'associe dans la majorité des cas à un syndrome de Parinaud, à des paralysies oculo-motrices qui ne sont pas toujours périphériques et peuvent affecter les fonctions oculogyres. L'étude des réponses à l'examen vestibulaire conduit aux mêmes conclusions que celle des troubles oculo-moteurs : il s'agit de lésions des voies oculo-motrices supra-nucléaires. Ces lésions entraîneraient une perturbation dans le domaine des associations fonctionnelles qui assurent l'élévation et l'abaissement palpébral par atteinte des fibres supra-nucléaires allant au noyau du releveur. Il a la même valeur localisatrice qu'un syndrome de Parinaud. Les réactions intermittentes bilatérales de la paupière supérieure semblent dépendre de spasmes du releveur survenant soit à l'occasion d'autres mouvements, soit dans l'effort musculaire, soit dans la fixation. Comme les spasmes binoculaires, les spasmes monoculaires du releveur peuvent être permanents ou intermittents.

La séméiologie s'en rapproche aussi beaucoup, associant les signes purement palpébraux aux manifestations oculaires syncinétiques, aux troubles pupillaires et vestibulaires.

(1) *Ann. d'ocul.*, janvier 1939.

Beaucoup plus rare est le spasme à bascule : spasme permanent d'un côté disparaissant dans le regard vers le bas et spasme syncinétique de l'autre côté apparaissant quand disparaît le premier.

Il ne faut pas confondre ces rétractions de la paupière supérieure avec les blépharospasmes d'origine sympathique (affection locale voisine) ou basedowienne : la contracture atteint en effet les deux paupières et peut même se limiter à la paupière inférieure, elle accompagne habituellement une exophtalmie, survient sur un terrain déséquilibré endocrino-sympathique et indemne de tout signe d'atteinte en foyer du système nerveux central.

Étudiant également les troubles moteurs des paupières, Thurel (1) s'intéresse surtout **aux paralysies de l'orbiculaire**, qui peuvent être d'origine périphérique ou centrale, cette dernière dans les lésions bilatérales surtout. Il en est de même des mouvements involontaires : blépharospasmes qui peuvent être d'origine périphérique : hémispasme facial isolé ou symptomatique, ou centrale, relevant alors d'une atteinte corticale (spasme facial épileptique), d'une névralgie du trijumeau, ou déclenché par un mécanisme réflexe. Thurel décrit ensuite les crampes professionnelles des paupières, les tics, le blépharospasme pithiatique, post-encéphalitique, les mouvements choréo-athétosiques et le spasme facial médian de Meige.

C'est aux muscles mêmes du globe que s'intéresse G. Offret (2) dans sa thèse : trop souvent, dit-il, leur rôle a été négligé, dans la pathologie oculaire, dans les syndromes orbitaires d'exophtalmie et de diplopie notamment, où nous ne voulons voir qu'action mécanique ou facteur nerveux. Dans le cadre des **myosites orbitaires**, l'auteur fait une étude extrêmement poussée des myosites chroniques, de leur aspect anatomique et histologique, de leurs manifestations cliniques et de leur mécanisme. S'il passe rapidement sur les myosites dégénératives, G. Offret montre que l'intérêt des myosites aiguës est surtout d'ordre clinique : elles apportent à certains syndromes infectieux du contenu orbitaire leur facteur de participation musculaire, et il s'étend plus à fond sur les myosites chroniques que l'on peut rencontrer dans les myopathies, la myasthénie, la maladie de Basedow et certains états de déséquilibre endocrinien. Peut-être ces myosites chroniques contribuent-elles à expliquer le mécanisme de ces exophtalmies sans tumeur dont des explorations orbitaires bien conduites ne parviennent pas à déceler l'origine : un facteur vasculaire très important s'y associe sans doute sous forme d'une phlébite orbitaire subaiguë ou chronique.

Ayant eu l'occasion d'observer un malade atteint de **molluscum contagiosum**, Offret et Duperrat font de cette curieuse affection une étude complète dans les *Archives d'ophtalmologie* de novembre 1938.

Une conjonctivite tenace n'a guéri, chez ce sujet, après de nombreuses tentatives thérapeutiques, que par l'extirpation d'une formation verruqueuse de la paupière inférieure.

L'affection comporte :

Des éléments cutanés palpébraux : élevures jaunâtres ou rosées, translucides, dont le centre est ombiliqué, réparties sur le visage, le cou, le front et sur le bord libre des paupières, où ses caractères semblent moins nets ;

Une maladie kérato-conjonctivale : conjonctivite, kérato-conjonctivite ou tumeur conjonctivale. Leur aspect peut être des plus varié : conjonctivite folliculaire unilatérale, conjonctivite chronique simple ou plus rarement phlycténulaire. Quant à l'infiltration cornéenne, elle peut être légère, bien limitée ou, au contraire, plus importante, gagnant en surface ou en épaisseur sous forme d'un ulcère de la cornée dont seule l'ablation du *molluscum* assure la guérison. Beaucoup plus rares sont les formes de tumeurs conjonctivales.

La biopsie montre une petite tumeur dont l'épiderme prolifère en s'ordonnant en lobules piriformes dont la pointe est dirigée vers l'ombilic, le cratère de la tumeur. Les cellules malpighiennes, repoussées vers le centre, subissent une dégénérescence à type colloïde.

Ces lésions, contagieuses et inoculables, relèvent sans doute de l'action d'un virus filtrant. Des études ultérieures seront nécessaires pour l'identifier et préciser ses propriétés. Dès maintenant, le clinicien peut contribuer à la solution de ce problème en apprenant à reconnaître les caractères de l'affection.

Syndromes oculaires.

Le problème si complexe de la **vision des couleurs** a suscité une étude de Y. Le Grand-Hubert (3) qui étudie et critique la théorie généralement admise des trois couleurs fondamentales.

Pour lui, cette théorie ne répond pas à la réalité. Il avance des arguments d'ordre physiologique et pathologique. Parmi ces derniers,

(1) *Arch. d'ophtal.*, septembre et octobre 1938.

(2) G. Offret, Les myosites chroniques dans le cadre des myosites orbitaires. Valeur pathogénique des lésions vasculaires (*Thèse de Paris*, 1939).

(3) *Thèse de Paris*, 1938.

il expose la thèse de Max Lévy qui prétend être un cas d'une des variétés de trichromasie anormale prévues par la théorie trichromatique des anomalies de la vision colorée : un « type Rayle igh rouge », et montre qu'il ne s'agit que d'un daltonien. L'hypothèse des trois couleurs fondamentales prévoit en effet des monochromates dont l'existence théorique n'a jamais pu être vérifiée par une observation clinique. Les rares sujets qui paraissent être atteints de ce défaut s'apparentent aux achromatopes totaux et ne présentent pas les caractères fixes qu'exigerait la théorie trichromatique.

Celle-ci est donc loin de résoudre tous les problèmes posés par la vision des couleurs et ses anomalies. Elle a pu séduire par son apparente simplicité, mais demande à être revisée et peut-être même abandonnée.

Débordant du cadre étroit de la spécialité, Pautrier (1) décrit les **lésions oculaires de la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann** et les assimile au syndrome de Heerfordt.

On sait que l'atteinte oculaire réalise une irido-cyclite le plus souvent bilatérale, parfois même une éruption de petites granulations claires au niveau de la conjonctive. A côté de ces lésions uvéales, torpides, indolentes, évoluent des éléments cutanés : petits nodules de la grosseur d'un pois ou volumineux empâtements en nappes, de couleur rouge violacé, et des adénopathies généralisées avec des atteintes glandulaires multiples : glandes lacrymales, sous-maxillaires, parotides et hypertrophie de la rate. Mais la maladie étend aussi ses manifestations à l'appareil respiratoire, simulant une granulie froide, au squelette : faux spina-ventosa, réalisant ainsi une véritable réticulo-endothéliose, nouveau chapitre de la pathologie générale que les oculistes, bien placés pour l'observer, ont tout intérêt à connaître.

Ophtalmologie et pathologie générale.

La pratique de la neuro-chirurgie continue à soulever de nombreux problèmes que la collaboration de l'ophtalmologiste et du neurologiste peut seule élucider. C'est ainsi qu'à propos de **certaines localisations syphilitiques avec atteinte des nerfs optiques** Hartmann, David et Guillaumat (2) montrent que le traitement médical seul peut être impuissant à guérir les accidents les plus manifestement spécifiques par leurs caractères cliniques et biologiques. Ils rapportent à cet égard 4 observations de malades suivis dans le service de neuro-chirurgie de la Pitié une gomme syphilitique du lobe frontal, une arachnoïdite de la fosse postérieure ayant déterminé une distension ventriculaire, une encéphalite avec gros œdème cérébral chez une syphilitique à la période secondaire et une compression du chiasma chez un tabétique par arachnoïdite et coudure vasculaire. Chez les trois derniers malades la nature syphilitique de l'affection ne faisait aucun doute : tout contribuait à faire porter ce diagnostic : les antécédents, l'aspect clinique, le caractère positif des réactions dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien ; aussi des traitements énergiques avaient-ils été institués et poursuivis... sans succès. Deux arguments ont alors poussé le neuro-chirurgien à intervenir : l'échec des méthodes purement médicales, la menace de la cécité par l'atrophie optique sur des nerfs gonflés par la stase papillaire ou étranglés par des compressions.

Rétablissant la perméabilité des voies d'écoulement du liquide ventriculaire, donnant au cerveau œdémateux la possibilité d'une expansion plus considérable, libérant le chiasma d'une compression méningo-vasculaire, les techniques neuro-chirurgicales ont alors entraîné des améliorations notables dans l'état de ces syphilitiques.

Poursuivant l'étude des tumeurs cérébrales, la clinique neuro-chirurgicale de la Pitié, en collaboration avec le service d'ophtalmologie de Saint-Antoine, vient de mettre en évidence le tableau clinique des **gliomes du chiasma**. David, Halbron, Brégeat et Askenazy (3) en donnent une excellente revue générale enrichie de leurs observations personnelles.

Les gliomes du chiasma ne sont pas les plus fréquentes des tumeurs de la région hypophysaire. Ils atteignent surtout les enfants de quatre à douze ans. Tôt apparus, dominant la scène clinique, les symptômes oculaires consistent en une baisse de la vision centrale avec rétrécissements hémianopsiques du champ visuel et altérations du fond de l'œil.

L'atrophie optique évolue très lentement, souvent plus marquée d'un côté, et c'est malheureusement par l'atteinte tardive du deuxième œil que l'attention des parents est seulement attirée. Le rétrécissement du champ visuel, bilatéral, hémianopsique est des plus variable : tout s'observe dans ce domaine : hémianopsies homonymes, bitemporales, en quadrants, avec souvent un caractère asymétrique très développé : tel œil étant déjà presque aveugle, alors que seul un léger rétrécissement temporal existe de l'autre côté. L'ophtalmoscope décèle le plus souvent la papille blanche à bords nets de

(1) *Arch. d'ophtal.*, août 1938.
(2) *Ann. d'ocul.*, décembre 1938.
(3) *Arch. d'ophtal.*, mai 1939.

l'atrophie dite primitive, mais il arrive, et même assez tôt dans l'évolution, qu'un léger œdème voile la netteté des contours du disque optique, que les veines se montrent flexueuses et dilatées.

La proximité des centres infundibulo-tubériens explique la fréquence des signes hypothalamiques que l'on découvre chez ces jeunes enfants : somnolence, indifférence, polyurie, polyphagie, adiposité, parfois même diabète insipide.

Par son développement, le gliome peut déterminer un blocage du troisième ventricule et une hydrocéphalie avec hypertension intracranienne. Longtemps le crâne souple de l'enfant se laisse distendre, les pièces de la boîte osseuse s'écartent un peu, disjoignent leurs sutures, fait particulièrement visible sur les clichés radiographiques comme le pommelé des impressions digitiformes.

Plus intéressants sont les signes basilaires en rapport direct avec le siège de la tumeur et son mode évolutif : de profil, l'image en gourde, en oméga de la selle turcique, et sous une incidence particulière : agrandissement des trous optiques qui prennent souvent une section triangulaire.

Il s'en faut de beaucoup que la séméiologie soit toujours aussi riche et les cas mono- ou pauci-symptomatiques, assez nombreux, peuvent alors être confondus avec d'autres affections de la même région supra-sellaire. Chez l'enfant, l'erreur est possible surtout avec le cranio-pharyngiome. Heureusement, dans les trois quarts des cas de ces tumeurs de la poche de Rathke, apparaissent sur les clichés radiographiques des opacités, des calcifications supra-sellaires. Chez l'adulte, il est beaucoup plus difficile de les différencier d'un méningiome supra-sellaire, d'un adénome en situation anormale, ne déformant pas la selle turcique, ou d'une arachnoïdite opto-chiamastique. La ventriculographie ou l'exploration sont alors nécessaires.

Le traitement de pareilles tumeurs est forcément assez décevant et doit se borner à lutter contre l'hypertension intracranienne par le volet décompressif, et à agir sur la néoformation par la radiothérapie. Des améliorations visuelles importantes ont justifié cette manière d'agir.

De plus en plus, en effet, s'affirment la nécessité et la fécondité de l'union des ophtalmologistes et des neurologistes. Pourtant, leurs deux domaines sont si complexes que le médecin praticien hésite parfois sur la nature des questions à poser au spécialiste ou sur l'interprétation à donner à ses réponses. C'est dans le but essentiellement pratique de lui venir en aide qu'Hudelo fait paraître, dans l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, une **séméiologie des troubles oculaires**.

Il divise logiquement son exposé en trois parties. Il envisage dans la première la technique même de l'examen oculaire d'un malade sous l'angle unique de la neurologie : signes extérieurs et ophtalmoscopiques, épreuves fonctionnelles.

Puis, procédant du symptôme à la maladie, il évoque les affections que peuvent suggérer telles douleurs oculaires, telles anesthésies, tels troubles de la motilité du globe ou des paupières, telle altération des réflexes, telles altérations du fond d'œil ou tels rétrécissements du champ visuel. Enfin, dans un raisonnement conduit en sens inverse, dans une étude synthétique qui est comme le résumé de son travail, il décrit les signes oculaires et visuels des affections méningo-cérébrales, des lésions d'artérite cérébrale, des infections et intoxications, insistant sur les tumeurs cérébrales et les maladies familiales et héréditaires, particulièrement riches en symptômes d'ordre visuel. Des schémas très clairs complètent une mise au point destinée certes aux médecins praticiens, mais qui peut être lue avec profit par les spécialistes les plus avertis.

Les **complications oculaires de la spirochétose ictéro-hémorragique** ont inspiré à Mme Pérol (1) une thèse fort instructive. Les symptômes oculaires : injection conjonctivale et teinte ictérique, sont fréquents au cours de cette affection : ils permettent parfois d'identifier des formes frustes. Plus rares sont les complications secondaires, allant de la simple iritis à la cyclite avec névrite optique ou choroïdite.

Leur évolution est, en règle, favorable. Pareille atteinte traduit nettement le méningo et le neurotropisme du germe, ainsi que son affinité pour l'appareil oculaire.

Thérapeutique.

Les dérivés organiques du soufre appliqués aux infections oculaires et conjonctivales en particulier peuvent amener rapidement des guérisons complètes. C'est ce qu'exposent Dollfus, di Matteo et Mlle Proux à la S. O. P. du 19 février 1938 : **essai de chimiothérapie des complications oculaires de la gonococcie par les dérivés organiques du soufre.**

Dacryoadénite et conjonctivite ont remarquablement cédé aux produits 1162 et 1399 F. Magitot, Dubois, Poulsen et Geffroy confirment cette opinion, partagée aussi par Pages et Dugnet.

Il n'est pas rare que tel procédé appliqué d'abord dans un but purement symptomatique, comme antialgique ou décongestif, obtienne en réalité un effet thérapeutique : les injections de

(1) MARTHE PÉROL, *Thèse de Paris*, 1939.

novocaïne dans l'entorse ont eu cette fortune. Dans le domaine oculaire, si nous en croyons Weckers (1), il en est de même des **injections orbitaires d'alcool.**

Elles sont non seulement le traitement de choix de la douleur oculaire, mais peuvent aussi amener d'intéressantes détentes dans des yeux glaucomateux, surtout au cours des épisodes aigus.

Enfin, elles ont des effets particulièrement heureux chez les enfants atteints d'un violent et incoercible blépharospasme par kérato-conjonctivite phlycténulaire : photophobie, larmoiement, douleur cèdent rapidement, et cette amélioration fonctionnelle nette amorce une guérison effective qui se faisait attendre depuis des semaines. Magitot a particulièrement insisté sur cette action curatrice des injections alcooliques rétro-bulbaires dans certaines iritis gonococciques ou kératites parenchymateuses. Weckers étend même leurs indications aux uvéites tuberculeuses.

Il faut s'en tenir à ces constatations empiriques, enrichir notre arsenal thérapeutique de cette arme nouvelle, apprendre à la manier correctement, mais se garder encore de tentatives d'explication dans l'ignorance où nous sommes de la nature de la douleur oculaire et du rôle des filets sympathiques dans sa production.

Malgré les précautions observées, il arrive encore que de nombreux ouvriers soient atteints de **corps étrangers métalliques intra-oculaires.** Ceux-ci, depuis quelques années, paraissent de plus en plus difficiles à extraire à l'électro-aimant : cela tient, nous disent Dollfus et Borsotti (2), à l'emploi de plus en plus répandu d'aciers rapides, inoxydables, non magnétiques.

Introduisant dans l'œil du lapin des échantillons de différents aciers, ils constatent que les aciers inoxydables, peu ou pas magnétiques, sont facilement tolérés par les milieux du globe, y conservent leur éclat sans déterminer de réaction irido-ciliaire ni d'opacification du vitre ni du cristallin.

Les aciers ordinaires, par contre, se couvrent rapidement d'une couche d'oxyde et ne tardent pas à déterminer dans l'œil des accidents graves.

Il en résulte, disent fort justement les auteurs, la nécessité de procéder à une enquête aussi rapidement que possible pour connaître la nature de la pièce travaillée au moment de l'accident et la composition de son métal : bien tolérés par l'œil et non aimantables, les fragments d'acier inoxydable auront tout intérêt à ne pas susciter les manœuvres dangereuses et inutiles d'une extraction particulièrement difficile.

(1) *Ann. d'ocul.*, février 1939.

(2) *Arch. d'ophtal.*, octobre 1938.

Malgré les progrès indéniables réalisés depuis plusieurs années, le maniement du radium reste encore assez délicat, surtout au voisinage d'organes aussi sensibles que le globe oculaire.

Dollfus, Hudelo et Paulin (3) relatent à ce sujet un cas grave de **cataracte et d'altération oculaire** consécutives au traitement par le radium d'un épithélioma de la paupière. Ils donnent du cristallin une coupe très curieuse qui montre une infinité de sphérules, de taille variable, à l'intérieur de la lentille. La choroïde et la rétine portent par places des lésions pigmentaires importantes.

Les auteurs concluent que la protection de l'œil par une lame de plomb a peut-être eu un effet fâcheux, le métal déterminant un rayonnement secondaire dangereux pour l'œil. Comme c'est la règle, la cataracte est apparue très tardivement après une longue période d'irritation chronique oculaire. Sans doute, dans le cas de cet épithélioma étendu, l'application d'un appareil moulé était-elle des plus justifiée, mais il y a lieu de réserver la radiothérapie à des affections réellement sérieuses, en raison des risques qu'elle entraîne, et sans étendre outre mesure ses indications.

Mais les problèmes thérapeutiques les plus vastes sont ceux qu'a envisagés Coutela dans son étude consacrée **à l'œil et aux maladies professionnelles** et à leur prophylaxie. Extrêmement documenté, ce *Rapport annuel de la S. F. O.* répond à un double besoin : médical et social ; le médecin praticien et l'oculiste ont de plus en plus à compter avec cette pathologie du travail qui ne se résume pas à l'accident banal, à la projection d'une poussière sur la cornée. Il leur faut apprendre les lésions que peuvent déterminer certaines industries, la manipulation de certains produits, l'exposition à certaines influences nocives.

D'une autre part, connaissant les conditions de labeur de certaines professions, le médecin sera plus à même d'en diminuer les inconvénients, d'en réduire les dangers, d'en combattre certaines conséquences inévitables tant par l'organisation de l'hygiène à l'atelier, par la protection individuelle, que par une embauche réalisée en collaboration avec une sélection médicale. Ainsi l'homme sera, par ses qualités physiques, par sa résistance corporelle ou ses dispositions intellectuelles, affecté à tel travail auquel il est propre plutôt qu'à tel autre. Ces vocations, que l'orientation professionnelle cherche à deviner, d'une façon quelque peu chimérique, sur des enfants de dix ans, la sélection à l'embauche les réalisera d'une façon combien plus sûre puisqu'elle s'adresse à des sujets entièrement développés dans leur

(3) *Arch. d'ophtal.*, janvier 1939.

existence humaine et déjà dégrossis dans leur rendement technique.

La classification des lésions oculaires des maladies professionnelles n'était pas aisée à établir. Repoussant à juste titre une répartition alphabétique des organes affectés ou des corps agresseurs, Coutela adopte un plan logique et étudie successivement : l'œil et les maladies professionnelles dues à l'action d'éléments directs extérieurs ; l'œil et les maladies dues aux différentes radiations ; l'œil et les intoxications professionnelles ; les maladies infectieuses et parasitaires ; enfin certaines maladies mal caractérisées et à pathogénie complexe, comme le nystagmus des mineurs, l'asthénopie accommodative.

Sans doute, en pareille matière, des redites sont inévitables, mais elles ont été réduites au minimum par un jeu ingénieux de renvois qui orientent aisément le lecteur vers tel ou tel aspect de la question. De même, la bibliographie est fragmentée, répartie dans chaque chapitre.

Le cadre dont nous disposons ici est trop étroit pour que nous tentions de résumer même succinctement un rapport aussi documenté et étendu.

Mais il aurait intérêt à être lu non seulement par les médecins, mais par les chefs d'industrie et leurs ouvriers. « Dans l'intérêt de l'ouvrier comme de l'entreprise, dans l'intérêt plus grand encore de la société et de la civilisation, le médecin est, plus que tout autre, à même de remplir ce rôle : lui seul peut conserver la vie au travail, lui seul peut rendre le travail inoffensif à la vie. Le devoir de chacun est de s'y employer, et nul ne saurait s'y dérober. »

REVUE ANNUELLE

L'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE EN 1939

PAR

M. AUBRY et L. CHAVANNE

I. — Les sulfamides.

S'il fallait placer l'année 1939 sous un signe, ce serait sous celui du dernier-né des sulfonilamides, le Dagénan ou sulfopyridine. Ce dernier serait, en effet, efficace contre le streptocoque, le pneumocoque, le gonocoque, le méningocoque et même contre le staphylocoque et le bacille de Friedlander. On ne compte plus les communications enthousiastes à son actif, aussi est-il de plus en plus d'actualité de relire les réflexions pleines de prudence de A. Hautant (1) résumant l'état de la question, en particulier d'après les travaux américains et anglais. L'absorption du Dagénan est irrégulière ainsi que son excrétion, aussi faut-il suivre celles-ci par des examens de sang et d'urine très fréquents. Sa toxicité serait peut-être plus grande que celle des sulfonilamides, et son ingestion, même à doses modérées, pourrait entraîner, heureusement à titre exceptionnel, une agranulocytose mortelle [Tzanck (2)]. Pour Johnston (3), le plus constant des signes prémonitoires de cette granulocytopénie serait l'élévation de la température.

Quoi qu'il en soit, la sulfamidothérapie constitue un progrès de tout premier ordre dans la thérapeutique des infections.

Si les sulfamides font merveille dans les complications méningées ou septicémiques, leur action sur les lésions mastoïdiennes primitives serait beaucoup plus douteuse. M. Ombrédanne (4) souligne leur peu d'effet sur les lésions osseuses. Hubert, Hinojar, Canuyt, Halphen... sont venus appuyer cette opinion.

II. — Otologie.

H.-P. Chatellier, dans la thèse d'Arnaud (5), expose le résultat de ses travaux sur l'anatomie du labyrinthe membraneux postérieur, descrip-

(1) HAUTANT, *Annales d'oto-laryngologie*, février 1939.
(2) TZANCK, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 mars 1939.
(3) JOHNSTON, *The Lancet*, 5 novembre 1938.
(4) M. OMBRÉDANNE, *Congrès français d'oto-rhino-laryngologie*, 1938.
(5) ARNAUD, *Thèse de Paris*, 1938.

tion qu'il est facile de suivre, grâce à la reproduction de beaux moulages labyrinthiques.

R. Caussé (1) discute de la signification du phénomène de Wever et Bray : celui-ci aurait pu renverser bien des notions de physiologie, mais il n'est pas absolument certain que l'organe de Corti soit indispensable à la production des potentiels cochléaires.

Aubry, J. Causse et L. Chavanne (2) étudient les résultats d'examens audiométriques de la conduction osseuse et de la conduction osseuse absolue : la conduction osseuse absolue égale à la conduction osseuse est le signe d'un mauvais fonctionnement de l'oreille moyenne ; la conduction osseuse absolue des fréquences basses renseigne sur l'état de l'oreille moyenne, la conduction osseuse absolue des sons aigus sur celui de la cochlée. Ils soulignent les difficultés de l'assourdissement de l'oreille opposée et préconisent l'emploi d'un courant d'air comprimé. Cet assourdissement par air comprimé est mis au point par Aubry et Giraud (3). Ce dernier, dans sa thèse, a fait une étude très détaillée de la conduction osseuse explorée par l'audiomètre.

Le professeur Escat (4) expose ses résultats dans le traitement de l'oto-spongiose : l'opothérapie hypophysaire et le traitement phosphoré lui ont donné une forte proportion de cas favorables. Il y associe parfois la radiothérapie ovarienne.

Mounier-Kuhn (5), examinant au point de vue otologique une famille où le syndrome de Van der Hoeve « régnait », conclut que la surdité rencontrée dans ce syndrome est due à une ankylose stapédo-vestibulaire.

Le professeur Luskiewicz (6) envisage l'ostéomyélite pétrosquamo-mastoïdienne chez les enfants. Il souligne la gravité de l'ostéomyélite étendue à la pyramide du rocher ; par contre, l'ostéomyléite suivie de formations de séquestres dans l'écaille de l'os temporal et l'apophyse mastoïde a un pronostic bien moins grave. Chez les nourrissons, il préconise une paracentèse précoce et l'ouverture opératoire de l'antre.

Si nous passons à l'étude des techniques chirurgicales de l'oreille, nous trouvons le magnifique atlas d'anatomie et de médecine opératoire du labyrinthe osseux dont L. Girard (7) vient de nous donner une nouvelle édition. L'éloge n'en est plus à faire.

Ramadier (8) rappelle l'ancienne voie d'abord préfaciale du golfe de la jugulaire, et il préconise dans la phlébite primitive du golfe, consécutive à une ostéite du plancher de la caisse ou du groupe cellulaire sous-labyrinthique antérieur, une voie combinée, rétrofaciale et préfaciale : cette voie permet à la fois la découverte du golfe et la destruction des groupes cellulaires suspects.

Baldenweck et Jean Leroux-Robert (9) précisent le rôle de la radiographie dans les indications opératoires des oto-mastoïdites. Chaussé (10) présente son procédé d'analyse stéréo-radiographique antidiffusante appliqué à l'oto-rhino-laryngologie. La méthode de Chaussé constitue une véritable rénovation de la radiologie mastoïdienne et pétreuse, la radio-otologie clinique est née, son avenir nous semble très grand, la perfection des clichés rendant parfaitement visible une fracture du labyrinthe en constitue une preuve éclatante.

III. — Fosses nasales. Pharynx.

J. Margarot et J. Terracol (11) ont publié une monographie sur tuberculose et tuberculides nasales. Une étude du problème général de la tuberculose ouvre cette remarquable mise au point de la question. Signalons en particulier les chapitres concernant les formes atténuées ou les paratuberculoses de la muqueuse pituitaire, la thérapeutique.

Ramadier et Eyriès (12) soulignent l'importance de la dure-mère dans la propagation de l'ostéomyélite envahissante du frontal : lors de l'opération, il faut dépasser non seulement les lésions osseuses, mais encore les lésions dure-mériennes.

Caivus (13), envisageant la question de la rhinorrhée cérébro-spinale au cours des traumatismes des sinus frontaux et ethmoïdaux, répartit les différents cas en quatre groupes : à la période aiguë d'un traumatisme cranien, comme

(1) R. Caussé, *Annales d'oto-laryngologie*, septembre 1938.

(2) Aubry, J. Caussé et L. Chavanne, *Annales d'oto-laryngologie*, août 1938.

(3) Aubry et Giraud, *Annales d'oto-laryngologie*, avril 1939.

(4) Escat, *Annales d'oto-laryngologie*, octobre 1938.

(5) Mounier-Kuhn, *O. R. L. I.*, février 1939.

(6) Luskiewicz, *Polski Przeglad oto-laryngologiczny*, fasc. 3-4, 1938.

(7) Girard, *Atlas d'anatomie et de médecine opératoire du labyrinthe osseux*, Maloine, éditeur, 1939.

(8) Ramadier, *Annales d'oto-laryngologie*, décembre 1938.

(9) Baldenweck et J. Leroux-Robert, *Annales d'oto-laryngologie*, juillet et septembre 1938.

(10) Chaussé, *Annales d'oto-laryngologie*, février 1939.

(11) J. Margarot et J. Terracol, Tuberculose et tuberculides nasales (*Monographies O. R. L. I.*, Delmas, éditeur).

(12) Ramadier et Eyriès, *Annales d'oto-laryngologie*, août 1938.

(13) Caivus, *The Journal of Laryngology*, sept. 1937.

complication tardive d'un traumatisme, à la suite d'une intervention, et enfin les cas de rhinorrhée cérébro-spinale spontanée. Il en apporte une série d'observations.

Maurice Vergnes (1) fait une étude très complète des mucocèles des sinus de la face, étude où l'on retrouve toutes les qualités de l'École de Montpellier.

Pierre de Gunten (2) reprend l'analyse des malformations de la face et des maxillaires dans la dysostose cranio-faciale.

Piquet et Coulouma (3) examinent la question des suppurations isolées de la région préstylienne. Pour eux, il existe des suppurations isolées en dehors du constricteur supérieur du pharynx à évolution antéro-supérieure. Ces abcès sont à ouvrir à travers le voile, toutes les fois que la suppuration n'a pas gagné la région sous-maxillaire.

Robert Bourgeois (4), à propos d'une septicémie mortelle secondaire à un choc médicamenteux dû à l'injection de propidon au cours d'abcès péri-amygdalien, rappelle que, d'après Bettencourt, le choc médicamenteux est capable d'entraîner une bactériémie transitoire, susceptible de devenir une véritable septicémie.

Paul Hennebert (5) insiste sur la fréquence d'un syndrome douloureux et fonctionnel par mauvais articulé dentaire (fermeture exagérée de la mâchoire).

Le professeur Jacques et Florentin (6) soulignent, à propos d'un cylindrome de la voûte palatine, la gravité clinique de ces tumeurs.

Paul Aboulker (7) étudie les variétés anatomo-cliniques des épithéliomas du maxillaire inférieur et leur traitement : il s'agit d'un cancer infecté d'un os et des parties molles, c'est un cancer grave. Une guérison stable de plusieurs années n'est pas obtenue dans plus de 20 p. 100 des cas.

IV. — Larynx.

M. Lallemant, J. Delarue et J. Leroux-Robert (8) ont repris l'étude histologique du polype du larynx : ce n'est pas une tumeur, mais le résultat d'un processus inflammatoire local exsudatif et dégénératif du chorion laryngé sous-muqueux.

A. Hautant, Aubry, Ombrédanne et Bourgeois (9) présentent à la Société des hôpitaux douze malades opérés dans l'année de laryngectomie totale suivant la technique de Hautant. Le pharynx était fermé et la sonde nasale retirée du douzième au vingt-cinquième jour chez tous ces malades sauf un ; ce dernier conserva sa sonde nasale quarante-cinq jours.

Si nous passons aux laryngectomies partielles, nous noterons une hyo-thyro-épiglottectomie de Huet (10) pour cancer de l'épiglotte, et une laryngectomie partielle antérieure basse de Marcel Ombrédanne (11) pour cancer sous-glottique de la commissure antérieure.

Baclesse (12) donne les résultats de l'Institut Curie dans la rœntgenthérapie des cancers de l'hypopharynx : alors que certains cancers de la partie haute des gouttières pharyngo-laryngées sont guérissables, les cancers nés dans le fond de ces gouttières n'ont donné jusqu'ici que des échecs.

Par ailleurs, Baclesse (13) a publié un magnifique atlas de radiographie des tumeurs malignes du pharynx et du larynx, où l'on retrouve ses merveilleux dons de radiologiste.

Le professeur Canuyt (14) vient de faire paraître un traité du larynx où l'on retrouve toutes les qualités d'exposition et toute la documentation qui ont fait le succès des maladies du pharynx.

V. — Œsophage.

Le professeur Terracol (15) a publié un traité des maladies de l'œsophage. Cet ouvrage est non seulement une excellente mise au point de la question mais contient un grand nombre de remarques originales et personnelles.

VI. — Congrès.

Le Congrès français de 1938 s'ouvrit le 24 octobre sous la présidence du Dr Le Mée.

(1) Maurice Vergnes, Les mucocèles des sinus de la face (*Thèse Montpellier*, 1939).
(2) Pierre de Gunten, *Annales d'oto-laryngologie*, novembre 1938.
(3) Piquet et Coulouma, *Annales d'oto-laryngologie*, septembre 1938.
(4) Robert Bourgeois, *Soc. de laryngologie des hôp.*, in *Annales*, février 1939.
(5) Paul Hennebert, *Annales d'oto-laryngologie*, avril 1939.
(6) Jacques et Florentin, *Annales d'oto-laryngologie*, janvier 1939.
(7) Aboulker, *Annales d'oto-laryngologie*, février 1939.
(8) Lallemant, Delarue, J. Leroux-Robert, *Annales d'oto-laryngologie*, janvier 1939.
(9) Hautant, Aubry, Ombrédanne, Bourgeois, *Annales d'otologie*, janvier 1939.
(10) Huet, *Annales d'oto-laryngologie*, novembre 1938.
(11) Ombrédanne, *Annales d'oto-laryngologie*, avril 1939.
(12) Baclesse, *Annales d'oto-laryngologie*, mai 1939.
(13) Baclesse, *Le diagnostic radiologique des tumeurs malignes du pharynx et du larynx*, Masson, éditeur.
(14) Canuyt, *Les maladies du larynx*, Masson, éditeur.
(15) Terracol, *Les maladies de l'œsophage*, Masson, éditeur.

Les deux rapports habituels traitaient de la tuberculose de l'oreille et de l'exploration radiologique des tumeurs de l'hypopharynx et du larynx.

Le professeur Collet et Mayoux, rapporteurs de la tuberculose de l'oreille, opposèrent à la tuberculose classique une tuberculose aiguë bénigne chirurgicale. La voie tubaire serait alors la voie suivie par l'infection tuberculeuse.

Huet et Péri traitaient le second sujet : leur étude très complète non seulement de la radiographie, mais aussi de la tomographie du pharynx et du larynx, et leur très riche iconographie font de ce rapport un document à la fois remarquable et indispensable.

Du 28 au 31 août 1939 se tiendra à Utrecht, sous la présidence du professeur Quix, le VI[e] Congrès de la Societas Oto-Rhino-Laryngologica Latina. Le labyrinthe vestibulaire constitue le sujet du rapport. L'anatomie en sera traitée par le professeur Brock, le professeur Kappers et le D[r] Van Eymond ; la physiologie, par les professeurs Tullio, Tenaglia et Di Giorgio ; l'examen clinique, par les D[rs] Helsmoortel et Moulonguet.

Ramadier traitera les fractures du labyrinthe ; Bouchet, Aubry et Ombrédanne, les vertiges auriculaires. Le professeur Larroudé exposera le mal de mer, et le professeur Metzianu le mal d'aviation.

Des conférences seront faites par le D[r] Haptant sur les récents progrès dans le traitement des cancers, le D[r] David de Sanson sur la chirurgie du sinus frontal, et le professeur Bruzzi sur les infections focales en oto-rhino-laryngologie.

L'OREILLE DANS LE SYNDROME DE VAN DER HOEVE

PAR

Pierre MOUNIER-KUHN et Louis DURY

Depuis que Lermoyez en 1914, puis Escat, dans son *Rapport* avec Rigaud à la Société française d'O. R. L. (1922) et dans sa *monographie*, ont tracé un tableau inoubliable de l'otospongiose, peu de travaux lui ont été consacrés, et le problème de sa pathogénie reste entier ainsi qu'en témoigne la thèse récente d'Israël (Paris, 1937) inspirée par M. Halphen.

Ayant eu l'occasion d'étudier longuement deux cas de syndrome de Van der Hoeve, nous avons été frappés par l'identité de la symptomatologie observée chez nos malades avec celle de l'otospongiose classique. Aussi nous a-t-il paru intéressant de recueillir les documents parus sur ce sujet au cours des vingt dernières années (1).

L'otologie française s'est assez peu préoccupée de l'étude des lésions auriculaires et de leur séméiologie dans les maladies du système osseux. Il y a pourtant là d'intéressants problèmes à résoudre ou du moins à poser, tant au point de vue de la pathologie générale qu'à celui de notre spécialité. N'est-ce pas un moyen, en effet, de mieux connaître l'otospongiose, pierre d'achoppement des auristes, de la retirer de son isolement et de l'intégrer dans le cadre des dystrophies osseuses.

Dans ce vaste domaine, on ne trouve guère de noms français, tandis qu'à l'étranger on s'est attaché à élucider certains aspects de la question : les travaux de langue anglaise et surtout ceux de langue allemande en font foi. Il est impossible en effet de ne pas évoquer, au seuil de ce travail, le bel ouvrage de Nager et de Max Meyer : *Les maladies du système osseux et leurs manifestations au niveau de la capsule labyrinthique.* Le savant otologiste de Zurich et son collègue d'Ankara ont apporté une contribution anatomo-pathologique dont l'am-

(1) On trouvera l'exposé des observations et la bibliographie dans la thèse de L. DURY : L'oreille dans le syndrome de Van der Hoeve (*Contribution à l'étude des troubles auditifs dans les maladies du système osseux*), Lyon, 1939.

pleur et la richesse obligent, dès maintenant, à la tenir pour classique.

Mais il n'existait pas, du moins à notre connaissance, d'étude clinique d'ensemble sur la surdité du syndrome de Van der Hoeve : c'est à quoi nous nous sommes essayés dans la thèse de l'un de nous.

Nous rappellerons quelques dates fixant l'évolution des idées, ne pouvant évoquer même brièvement les caractères généraux du syndrome de Van der Hoeve, dont on trouvera une étude détaillée dans l'excellente thèse de Bernard (Lyon, 1935) inspirée par M. le professeur Bonnet. Puis nous indiquerons les symptômes de la surdité survenant au cours de l'évolution de ce syndrome.

***

Le **syndrome de Van der Hoeve** est constitué par l'association de symptômes oculaires, de symptômes ostéo-articulaires et de symptômes auriculaires. A cette triade s'ajoutent des signes moins importants de divers ordres : troubles endocriniens et vago-sympathiques, lésions des phanères, et troubles neuro-musculaires. Son caractère familial et héréditaire est bien connu.

Il n'y a que peu de temps que fut constatée l'association d'une surdité à une fragilité osseuse et à une teinte bleue des sclérotiques.

C'est Lobstein qui, le premier, identifia la fragilité osseuse familiale dans son Traité d'anatomie pathologique (1829-1833). Puis von Ammon (1841), Cornaz (1848), Spurway (1896) remarquèrent la coïncidence des sclérotiques bleues et de la fragilité osseuse familiale.

Adair Dighton, en 1912, semble bien avoir été le premier à noter la surdité, sans y insister d'ailleurs, chez un sujet atteint de sclérotiques bleues. Il cite l'histoire d'une famille de 14 personnes appartenant à cinq générations. Sur ces 14 personnes, 9 ont des sclérotiques bleues ; l'une d'elles, une femme, devient sourde trois mois après l'accouchement d'un enfant sain. Adair Dighton dit qu'elle est atteinte de surdité nerveuse.

Behr, en 1913, nota la surdité dans son observation.

Van der Hoeve et de Kleyn, en 1916, rattachèrent définitivement la surdité à cette affection caractérisée jusque-là par la teinte bleue des sclérotiques et la fragilité osseuse. Sur 22 personnes appartenant à quatre générations différentes d'une même famille, 10 présentaient de l'otosclérose. Un examen histologique fait par Ruttin montra qu'il s'agissait d'otosclérose. Dans les cas de Van der Hoeve, l'otosclérose se compliquait de labyrinthite.

Bronson (1917), sur deux sujets, constata que la conduction osseuse du son du diapason était mieux conservée que la conduction aérienne. Il attribua donc ce fait à une otosclérose et supposa qu'il y avait des dépôts calciques dans l'oreille.

Stevens (1918), étudiant les radiographies des crânes des sujets vus par Van der Hoeve et de Kleyn, trouva que la région vestibulaire était recouverte et obscurcie par une masse compacte. Il fit le diagnostic de sclérose et de calcification anormale du système labyrinthique.

Puis de nombreuses observations vinrent par la suite montrer les différentes façons dont l'oreille est atteinte dans l'ostéopsathyrose.

E. Apert (1928), insistant sur le fait que la surdité est surtout une surdité de transmission, en voit la cause dans une dystrophie de l'oreille moyenne atteignant les osselets et la membrane tympanique plus mince et plus oblique que normalement. Pasteur Vallery-Radot, Staehelin et Mawas constatèrent des troubles auditifs rappelant ceux de l'otospongiose (1928) (examen fait par Truffert) ; de même Mme Scheins-Hennebert (1934) ; Cornil, Berthier et Sild (1937) (examen fait par Bremond et Masson) ; nos cas en 1939.

Mais l'oreille interne participe aussi aux troubles auditifs : Boquet (*Thèse de Paris*, 1932) ; Halphen et Maspetiol (1933) ; Scheins-Hennebert (1934).

***

L'atteinte de l'oreille dans le syndrome de Van der Hoeve présente quelques particularités au point de vue étiologique.

1° *Le sexe.* — Sur 42 sujets présentant des troubles auriculaires allant d'une simple anomalie d'aspect du tympan jusqu'à la surdité et l'atteinte de l'oreille interne, nous avons trouvé 25 femmes (59,50 p. 100) et 17 hommes (40,50 p. 100).

2° *L'âge du début.* — Il est extrêmement

variable ; pour la grande majorité des auteurs, la surdité, quand elle apparaît, est un symptôme tardif survenant chez des malades qui ont eu déjà des fractures. Elle frappe surtout les individus arrivés à l'âge adulte entre vingt-cinq et trente-cinq ans. Mais elle peut débuter beaucoup plus tardivement : à cinquante et un ans, par exemple, dans le cas de Crouzon, Bour et Turchini. Très souvent elle survient chez des sujets jeunes ou très jeunes : six, onze, douze ans par exemple.

Elle débute soit des deux côtés à la fois avec prédominance d'un côté, soit d'un seul côté ; dans ce dernier cas, elle devient bilatérale par la suite.

Chez les membres d'une même famille, la surdité peut se manifester à des âges très différents. Nous n'avons trouvé que les deux cas rapportés par Mme Scheins-Hennebert où la surdité a commencé à quinze ans chez le père et à quatorze ans chez le fils.

3° *Y a-t-il un parallélisme entre la chronologie des fractures et l'apparition de la surdité?* — Pasteur Vallery-Radot estime que la surdité est inconstante et survient en dernier lieu chez des individus ayant eu des fractures et présentant des sclérotiques bleues. Certains auteurs semblent même considérer la surdité comme un symptôme terminal, survenant après les fractures pour compléter le syndrome de Van der Hoeve.

La grande majorité des malades dont nous avons relevé l'observation avaient eu des fractures avant de présenter de la surdité. Même les jeunes enfants atteints de surdité ou de troubles auditifs (Chalochet, Maes et Lepeut : enfant de huit et six ans ; Duvoir, Leroux et Pollet : enfant devenue sourde à douze ans) avaient eu des fractures nombreuses avant de voir apparaître leur surdité.

Mais il ne semble pas qu'on puisse affirmer qu'il y a toujours un rapport net entre les fractures et les troubles auditifs. Ni surtout que les troubles auditifs apparaissent au moment où les fractures ont cessé le plus souvent, c'est-à-dire au moment de la puberté, quittes à réapparaître dans la suite.

Enfin, dans les surdités d'apparition tardive, il semble bien ne plus exister aucune corrélation entre les troubles auditifs et les fractures au point de vue chronologique. On peut donc penser que fracture et surdité n'ont pas de lien bien net. S'il en était autrement, on s'expliquerait mal que dans certains cas la surdité puisse apparaître à une oreille d'abord, puis à l'autre à des intervalles de temps souvent assez grands.

4° *Y a-t-il une influence certaine de la vie génitale sur les manifestations auditives du syndrome de Van der Hoeve ?* — Chez la femme, il peut y avoir des troubles auditifs très précocement, avant le début de la vie génitale, puisque la fillette âgée de douze ans observée par Terrien, Sainton et Veil avait déjà une atteinte de l'oreille se manifestant par une diminution de la durée de perception des diapasons aux sons aigus et par un Rinne négatif.

Nous n'avons pas pu établir un rapport entre l'apparition des règles et l'établissement de la surdité. Il nous a semblé que, dans un très grand nombre de cas, la surdité s'est manifestée alors que le cycle menstruel était établi certainement depuis plusieurs années, la surdité s'étant manifestée entre vingt-cinq et trente-six ans.

La période menstruelle semble avoir une influence. Chez une de nos malades les bourdonnements augmentent pendant les périodes. Cette malade a d'ailleurs une formule acoustique comparable à celle de l'otospongiose.

La grossesse a une influence sur les troubles auditifs (cas princeps d'Adair Dighton). Nous avons trouvé un cas très net où la surdité augmentait à chaque grossesse (Cornil, Berthier et Sild). Le professeur Bremond, qui a examiné cette malade, a constaté que la surdité était du type de l'otospongiose.

La surdité se fixe-t-elle, se stabilise-t-elle à la ménopause ? Nous n'avons pas de notion suffisante à ce sujet pour le dire.

On peut donc admettre que la vie génitale féminine a, dans quelques cas au moins, une influence sur les manifestations auriculaires du syndrome de Van der Hoeve : accentuation des troubles au cours des règles et des différentes grossesses.

Chez l'homme, il est plus malaisé d'établir un rapport entre la surdité et la vie génitale.

5° *Antécédents rhino-pharyngiens et autres.* — Les antécédents rhino-pharyngiens dignes d'être signalés sont peu nombreux chez les malades atteints de syndrome de Van der Hoeve.

Parmi les autres antécédents susceptibles

de retentir sur l'oreille, nous avons relevé trois fois une typhoïde.

Deux fois un traumatisme est invoqué à l'origine de la surdité.

Étudions maintenant les caractères de cette surdité dont nous venons de voir les conditions d'apparition.

Lorsque le malade est vu par le spécialiste, il a très souvent une surdité importante qui remonte à plusieurs années. Cette surdité s'est installée progressivement. Dans plusieurs cas elle a débuté par une oreille ; puis elle s'est bilatéralisée au bout d'un temps variable.

Cependant l'installation de la surdité n'est pas toujours silencieuse. Avant qu'elle ne survienne et n'attire l'attention du malade, l'audition est gênée par des bourdonnements (Mounier-Kuhn) qui peuvent durer très longtemps, pendant toute l'évolution de la surdité, avec des variations d'intensité.

Une fois installée, la surdité peut évoluer par poussées au moment des époques ou à chaque grossesse. Elle se complète lentement. Nous ne savons pas si elle se fixe spontanément au cours de son évolution. Nous avons constaté un arrêt de l'évolution vers la cinquantaine.

Il semble n'y avoir jamais de vertiges.

1° **Examen des tympans.** — a. *Leur position.* — Le tympan a le plus souvent une position normale, et son obliquité en bas et en dehors n'est pas modifiée. Cependant Le Mee a été frappé, en examinant certains malades, par une inclinaison anormale, plus accentuée qu'il n'est habituel de le constater, de la membrane tympanique.

Cette inclinaison anormale est loin d'être la règle.

b. *Leur mobilité.* — La membrane a gardé en général sa mobilité au Siegle.

c. *Leur aspect.* — Le tympan, qui a quelquefois gardé son aspect normal et sa couleur habituelle, présente très souvent des modifications importantes. La membrane, dans certains cas, a un aspect scléreux.

Plus souvent le tympan est d'une minceur extrême, translucide, laissant voir par transparence les détails de la paroi interne de la caisse.

d. *La tache rosée.* — Une autre constatation très importante a été faite. C'est la découverte d'une tache rosée analogue à la tache rosée réflexe de Schwartze. Quelques observations sont absolument probantes à ce sujet.

Nous-mêmes avons trouvé chez nos deux malades, le père et la fille, une tache rosée postéro-supérieure à droite chez le premier, et, chez la seconde, de chaque côté une très large tache rosée inférieure circonscrivant l'extrémité du manche du marteau et prédominante en arrière de lui. L'examen à la loupe montre qu'il ne s'agit pas d'une hyperhémie tympanique, mais bien de la vision par transparence du promontoire congestionné.

e. *Tympans bleus.* — Il nous faut encore signaler un aspect extrêmement curieux que revêt le tympan dans certains cas. C'est Cornil, Berthier et Sild qui signalèrent les premiers cet aspect anormal, en 1937. Il s'agit de cinq membres d'une famille atteinte de syndrome de Van der Hoeve. Quatre d'entre eux ont des tympans bleus. Cette teinte bleue occupe, dans la partie inférieure du tympan, une zone en croissant à concavité regardant vers le haut.

Crouzon et Peroz ont retrouvé le même aspect chez leurs deux malades.

2° **Acoumétrie.** — Les caractères de la surdité sont ceux d'une surdité de transmission.

La *transmission aérienne* est souvent très diminuée pour la voix haute ou chuchotée.

Les diapasons sont mal perçus par voie aérienne. L'acoumétrie a mis en évidence une élévation de la limite inférieure des sons.

Cette élévation est quelquefois signée par le phénomène de la paracousie de Willis : le malade entend mieux dans le bruit que dans le calme. Notre jeune malade déclare qu'elle entend « aussi bien que n'importe qui » lorsqu'elle est en chemin de fer.

La *transmission osseuse* donne aussi des renseignements importants :

Le Schwabach a été trouvé fréquemment prolongé.

Le Rinne est habituellement négatif.

Le Weber vient encore confirmer l'atteinte de l'oreille moyenne. Il a été trouvé latéralisé du côté de l'oreille la plus atteinte par la plupart des auteurs.

Nous avons observé chez nos malades une paracousie lointaine de Bonnier.

L'ankylose stapédo-vestibulaire ; le signe de Gellé. — Plusieurs auteurs insistent sur le fait qu'ils ont rencontré chez leurs

malades atteints de syndrome de Van der Hoeve une ankylose stapédo-vestibulaire (F.-J. Cleminson, 1927). M. Truffert a constaté en 1928 de l'otospongiose et insiste sur la signification de ce terme pour bien montrer que chez son malade il y a une modification de l'articulation stapédo-vestibulaire.

Après lui, après Bremond et Mme Scheins-Hennebert, nous avons trouvé les signes de Gellé et de Jacod négatifs, preuve manifeste d'une ankylose stapédo-vestibulaire.

3° **Les fonctions labyrinthiques.** — Cependant l'oreille moyenne n'est pas la seule atteinte. La dystrophie porte aussi sur l'oreille interne, mais à un degré bien moindre.

a. *Fonction cochléaire.* — Nous avons déjà signalé que le Schwabach a été trouvé raccourci.

Nous n'avons jamais trouvé le Weber latéralisé du côté le moins atteint.

Plus souvent l'atteinte cochléaire se manifeste par un abaissement de la limite supérieure des sons.

Jamais cette atteinte cochléaire ne s'est montrée isolée. Elle s'est toujours associée à une élévation de la limite inférieure des sons, provoquant une diminution à ses deux extrémités du champ auditif. Il s'agit donc d'un syndrome mixte tympano-cochléaire.

b. *Fonction vestibulaire.* — Le vestibule participe aussi aux troubles auditifs du syndrome de Van der Hoeve. mais sans jamais donner de manifestations bruyantes spontanées. On n'a jamais en effet trouvé ni vertige, ni nystagmus spontané, ni trouble de l'équilibre ou de l'indication. Il faut avoir recours à l'exploration du vestibule pour mettre en évidence une hypo-excitabilité plus ou moins accentuée.

4° **La radiographie.** — C'est Stevens, le premier, qui constata l'existence de troubles de la calcification au niveau du rocher. Les malades qu'il examina faisaient partie d'une famille observée par Van der Hoeve et de Kleyn. Les radiographies lui montrèrent une masse compacte dense, obscurcissant toute la région vestibulaire, ce qui l'amena à penser qu'il existait dans ces cas une calcification anormale du système labyrinthique. Avec Alf. Levy, nous avons retrouvé un aspect analogue sur les radiographies des crânes de nos trois malades.

Laederich, Mamou et Beauchesne, puis Mondor et Sicard ont trouvé des aspects tout à fait différents. Chez leurs malades, le rocher a un aspect particulièrement spongieux.

Nous signalerons encore que Halphen et Maspetiol ont vu un grand développement des cellules mastoïdiennes et tympaniques.

Les modifications radiologiques des rochers sont donc inconstantes et variables ; et il ne semble pas qu'on puisse conclure à ce sujet.

5° **Les examens de laboratoire.** — a. *La sérologie,* qui a été pratiquée de façon à peu près systématique, a toujours été négative pour la syphilis dans la plupart des cas.

b. *Les examens chimiques.* — La calcémie s'est montrée des plus variable.

La phosphorémie est également variable.

Le métabolisme basal a été trouvé normal, augmenté ou diminué.

Nous venons de voir comment se manifeste cette surdité du syndrome de Van der Hoeve. Comment est-elle liée aux autres éléments du syndrome ? L'examen des observations que nous avons rassemblées et d'arbres généalogiques nous a montré que différents tableaux cliniques peuvent se présenter.

Il est des familles qui ne sont jamais touchées par la surdité alors que leurs membres sont atteints des autres modifications oculaires ou osseuses, de la maladie. Dans d'autres familles, au contraire, la surdité se rencontre avec une rare fréquence, atteignant presque tous les membres et cela sur plusieurs générations. Dans d'autres cas les troubles auditifs sont plus capricieux dans leur apparition. Ils sautent une génération et apparaissent de façon sporadique sans paraître suivre aucune règle fixe.

Il y a donc des syndromes incomplets et des syndromes complets dans la maladie de Van der Hoeve. De ces derniers nous ne dirons rien puisqu'ils réalisent le tableau classique de l'affection.

Le caractère héréditaire et familial des troubles, la constatation chez un ascendant ou un descendant, ou chez un collatéral, des manifestations qui manquent chez le sujet porteur d'un syndrome incomplet permettront toujours de rattacher les syndromes incomplets au syndrome de Van der Hoeve.

Il est un point important. C'est de savoir si la surdité peut se trouver isolée. Il semble que ce ne soit pas impossible (Agnantis, Cleminson, Mounier-Kuhn) ; c'est peut-être une forme de début, le syndrome se complétant dans les générations ultérieures.

Les **lésions anatomo-pathologiques de l'oreille** dans le syndrome de Van der Hoeve sont peu connues, à cause de la rareté des cas dans lesquels il a été possible de les rechercher.

C'est Ruttin le premier qui en a fait l'étude. Sur plusieurs cas d'ostéopsathyrose, il s'est trouvé qu'un des sujets a pu être autopsié. Cette autopsie a montré que les lésions des rochers sont comparables à celles de l'otospongiose (1922).

Puis Gimplinger, en 1926, examina histologiquement les rochers d'une femme de cinquante-quatre ans qui avait des sclérotiques bleues et était sourde. Elle mourut de broncho-pneumonie après une opération pour cancer de l'estomac. La description qu'il donne de ces lésions est très intéressante : des deux côtés il y avait des lésions en foyer de la capsule labyrinthique au voisinage de la fenêtre ovale ; ces lésions osseuses de la capsule labyrinthique sont très importantes à droite, où il existe en plus une ankylose stapédo-vestibulaire ; à gauche, il y a une luxation de la platine de l'étrier.

Les travaux de Nager dans la suite n'ont fait que confirmer que les lésious de la capsule labyrinthique dans le syndrome de Van der Hoeve sont de même uature que celles dues à l'otospongiose.

C'est un fait digne de retenir notre attention : la surdité de l'otospongiose et la surdité des ostéopsathyrotiques paraissent avoir pour substratum anatomique des lésions analogues de la capsule labyrinthique.

***

Nous n'entreprendrons pas de rapporter ni de discuter les hypothèses pathogéniques concernant le syndrome de Van der Hoeve. La lecture de nombreux travaux n'apporte aucune clarté taut sur ses causes profondes que sur sa thérapeutique — jusqu'à maintenant illusoire. Il nous paraît préférable de souligner à nouveau que les sujets atteints de ce syndrome présentent fréquemment, parmi leurs signes auriculaires, une ankylose stapédo-vestibulaire, fournissant ainsi un chaînon intermédiaire entre l'otospongiose et les dystrophies généralisées du système osseux.

REVUE ANNUELLE

LA STOMATOLOGIE EN 1939

PAR

R. THIBAULT
Stomatologiste de l'hôpital Saint-Antoine.

Les travaux de stomatologie les plus marquants ont été, pour cette année, les deux rapports du dernier Congrès. Le premier, consacré par M. Lebourg aux Dystrophies dentaires de la syphilis héréditaire, est une étude d'ensemble fort approfondie qui montre combien l'œuvre magistrale d'A. Fournier sur ce même sujet reste encore vivante. M. Dubecq, dans le second rapport, a fait une étude critique des Adénites géniennes et montré comment étaient erronées plusieurs notions classiquement admises sur cette affection qui est, en réalité, assez rare. Notons, en outre, l'intérêt que soulève actuellement, tant en France qu'en Allemagne, l'étude des déformations des maxillaires et de leur correction chirurgicale portant particulièrement sur la région temporo-maxillaire.

Dents.

Comme le rappelle G. Milian dans sa préface au rapport de M. Lebourg (*Xe Congrès de stomatologie*, Doin, 1938) : « la question de la nature syphilitique des **dystrophies dentaires** semble perdre du terrain dans l'esprit des médecins en dépit des connaissances positives acquises depuis Parot, Alfred et Edmond Fournier. » Cela tient à ce que certains syphiligraphes lui ont donné une importance exagérée et qu'il en est résulté, par réaction naturelle, un doute sur la signification étiologique des stigmates dentaires dont certains ont pourtant une valeur indiscutable.

Du travail très documenté de M. Lebourg, on peut conclure :

1° Qu'aucune dystrophie dentaire n'est pas pathognomonique et ne permet à elle seule d'affirmer la syphilis héréditaire ;

2° Que cependant toutes les dystrophies dentaires doivent faire rechercher la syphilis héréditaire, et ceci quelles qu'elles soient, car la syphilis peut, selon qu'elle agit à l'époque embryonnaire, à la naissance ou dans l'enfance, provoquer un arrêt ou un défaut de formation de la dent, une altération de la structure de sa couronne, un retard ou une déviation de l'éruption ;

3° Que certaines dystrophies sont à elles seules assez caractéristiques pour évoquer d'emblée l'idée d'une hérédo-syphilis, mais celle-ci doit toujours être confirmée par les examens usuels.

Ce sont, en particulier, les lésions qui indiquent que le trouble dystrophiant s'est produit à une époque proche de la naissance ; elles ont alors les plus grandes chances d'appartenir à une syphilis active. A cet égard, les *dystrophies généralisées de la première dentition*, les *incisives d'Hutchinson* et les premières molaires avec atrophie cuspidienne dites *dents en bourse de Mozer*, et les stigmates complexes des dents permanentes, sont à peu près pathognomoniques de syphilis congénitale. Plus les altérations dentaires sont diverses et nombreuses, plus probable est d'ailleurs leur origine syphilitique.

Il convient, par contre, de se montrer plus réservé vis-à-vis d'autres stigmates dentaires tels que le *tubercule mamillaire de Sabouraud*, qui s'observe cependant souvent chez les hérédo-syphilitiques, le *diasthème médian incisif* qui peut résulter de causes très différentes : nanisme des incisives centrales, frein labial hypertrophié, etc., et l'*agénésie des incisives latérales*. Tous ces stigmates, s'ils n'ont une signification étiologique que très relative, doivent néanmoins provoquer une étude complète, anamnestique, clinique et sérologique, du patient et de sa famille.

Il convient de ne pas oublier que d'autres affections infantiles : spasmophilie, rachitisme, carences alimentaire et solaire, sont également susceptibles de provoquer des altérations des couronnes dentaires. MM. Beltrami et Romieux ont justement attiré l'attention (*Revue de stomatologie*, juin 1939, p. 433) sur une altération des dents attribuables, selon eux, à une carence solaire et alimentaire, et qui se différencie des dystrophies en ce qu'elle ne se manifeste que secondairement au cours de la deuxième enfance sur des dents temporaires qui avaient toutes les apparences d'intégrité au moment de leur éruption. Cette **mélanodontie infantile** est caractérisée par l'apparition sur les faces vestibulaires, en particulier des incisives supérieures, de taches noirâtres envahissant circulairement la couronne qui finit par disparaître en ne laissant à fleur de gencive qu'un moignon d'ivoire plus ou moins calcifié. Ces lésions diffèrent donc aussi, comme aspect et comme évolution, des caries banales et ne paraissent pas être provoquées par la sucette sucrée dont l'usage est si fréquent chez les enfants marseillais où la mélanodontie a été observée.

Cette notion de la nocivité des sucreries pour les dents, si communément admise dans le public, a été étudiée expérimentalement par MM. West et Judy (*Journal of Dental Research*, décembre 1938) et par M. Wohinz (*Deutsche Zahn Mund und Kieferheilkunde*, n° 12, 1938). Le sucre attaquerait les dents sous forme d'acide lactique. Cependant, toutes les expériences ont montré que le sucre mélangé à de la salive, qui forme une solution tampon, n'altère pas l'émail. D'ailleurs les ouvriers qui travaillent dans la poussière de sucre ne présentent pas particulièrement de caries ; le sucre ne devient nocif pour les dents que lorsqu'il est mêlé à de la levure, car cette levure contient tout le complexe enzymatique qui provoque la fermentation alcoolique.

De même si des farineux faits avec de la levure, tels que le pain et certains gâteaux, restent accrochés aux dents, il se produit, après quelques heures, une fermentation alcoolique dont les produits attaquent très vite la substance dure de la dent (caries des pâtissiers).

Ce processus nocif pourrait être inhibé : 1° par la cuisson prolongée du pain auquel on donne une forme plate ; 2° par une légère acidification des farineux au moyen de fruits ou de lait aigre et par le nettoyage des dents avec des pâtes et des liquides acides ; 3° par l'adjonction de phosphate de calcium aux farineux, ce qui augmente la teneur en phosphates de la salive.

Les carences vitaminées ou calciques que nous avons vu susceptibles de provoquer des dystrophies dentaires peuvent également jouer un rôle dans l'étiologie de la **pyorrhée alvéolaire**.

C'est ainsi que M. Boyle (*The Journal of the American Dental Association and the Dental Cosmos*, septembre 1938, p. 1436) s'est efforcé de définir l'influence de certaines carences alimentaires, et en particulier de l'hypovitaminose C, dans l'apparition de la paradentose. Il s'appuie sur les expériences de Wolbach et Howe, qui ont observé, chez des animaux soumis à un régime pauvre en acide ascorbique, une mobilité puis un déplacement anormal des dents, en particulier des molaires. Il estime que le ligament alvéolo-dentaire devient alors incapable de se régénérer et de supporter les pressions masticatrices, la vitamine C ayant un rôle important dans la formation du tissu collagène.

Il a, d'ailleurs, trouvé fréquemment des lésions de gingivite congestive avec atrophie alvéolaire chez des patients dont le taux d'acide ascorbique était anormalement bas. Se basant sur ces faits cliniques et expérimentaux, Boyle estime qu'une carence de vitamines C est un facteur important dans l'étiologie de la paradentose et que le taux d'acide ascorbique doit être recherché chez les patients atteints de cette affection. Dans une thérapeutique bien comprise, tout traitement local ne doit être entrepris que lorsque ce taux est redevenu normal.

Dans le même ordre d'idées, P. Dumoulin rap-

porte (*Revue belge de stomatologie*, juin 1938) plusieurs observations de gingivites marginales guéries par une médication à l'acide ascorbique sous forme de comprimés à la dose de 30 centigrammes par jour pendant dix jours, puis 10 centigrammes pendant trois semaines. Cette guérison fut obtenue dans un délai variant de cinq jours à un mois. Il est recommandable d'éviter l'ingestion d'aspirine pendant le traitement ; cette substance ayant un pouvoir destructif de la vitamine C.

Maxillaires.

Complétant les observations rapportées par MM. Lemerle et Maleplate (*Revue de stomatologie*, décembre 1938, p. 821), M. Valtat, dans sa thèse (Les kystes péricoronaires, *Thèse de Paris*, 1938), tend à prouver que les **kytes dits dentifères ou corono-dentaires** intéressant les dents de lait ou les dents permanentes résultent de l'infection atténuée de l'épithélium du sac péricoronaire. On sait, en effet, que la couronne dentaire, après déhiscence du sac folliculaire, se trouve revêtue dans son mouvement d'ascension par les éléments épithéliaux du gubernaculum. Ceux-ci s'organisent pour lui constituer un revêtement dit sac péricoronaire qui se poursuit par l'organisation de l'iterdentis dont la lumière guidera l'éruption de la dent. C'est la réaction hyperplasique par infection de ce sac péricoronaire qui provoquera la formation d'un kyste englobant la couronne de la dent en s'insérant à son collet.

Ces *kystes péricoronaires* constituent donc autour de la dent, arrêtée dans sa poussée évolutive, l'exact pendant des kystes radiculaires également développés à la suite d'une infection atténuée des débris épithéliaux paradentaires à l'extrémité de la racine d'une dent atteinte de gangrène pulpaire. Ils devraient donc être classés parmi les accidents éruptifs et non plus parmi les accidents tumoraux.

Les **adamantinomes** des maxillaires, dont M. Marie a rapporté une belle observation (*Revue de stomatologie*, mars 1938, p. 201), ont fait cette année l'objet de plusieurs travaux : Cahn (*Journal of the American Dental Association*, juillet 1938, p. 1114), Marmol-Gonzalès (*Revista Medica Cubana*, mars 1938, p. 235) et Haminton (*Archives of Pathology*, n° 6, juin 1938, p. 831). Ce dernier auteur, qui a passé en revue 379 cas de tumeurs polykystiques relevés dans la littérature, préfère le terme d'améloblastome à celui d'adamantinome couramment adopté, car ces tumeurs ne forment, en réalité, jamais d'émail. Elles peuvent dériver d'un point quelconque de l'appareil odontogène. L'irritation dentaire chronique paraît être un facteur important dans leur genèse, et l'éruption difficile de la troisième molaire est peut-être la raison de leur prédilection pour l'angle de la mandibule. La plupart des cas (83 p. 100) s'observent, en effet, au maxillaire inférieur ; les localisations en dehors des maxillaires demeurent exceptionnelles : un cas dans la lèvre supérieure, un autre dans l'orbite.

Les signes cliniques sont ceux habituellement décrits, et la radiographie peut, selon les cas, donner une image en nids d'abeilles ou en bulles de savon. 17 cas paraissent avoir présenté des caractères de malignité ; il y a eu 9 cas de métastases ; ce qui représente un pourcentage de malignité de 4,5 p. 100. Mais, même en dehors de cette dégénérescence, le pronostic est parfois défavorable en raison de l'accroissement et des récidives de la tumeur. Aussi le traitement de choix consiste-t-il dans l'exérèse large avec résection du maxillaire, les opérations conservatrices étant réservées aux tumeurs facilement accessibles de la symphise et du rebord alvéolaire. La radiumthérapie et les rayons X n'ont, jusqu'à maintenant, jamais guéri une seule tumeur adamantine.

Bouche.

M. Dechaume (*Revue de stomatologie*, octobre 1938, p. 686) et M. Houpert (*Revue de stomatologie*, avril 1939, p. 274) ont publié 3 observations de **kyste épidermoïde du plancher buccal**. Les cas observés par le dernier auteur étaient particulièrement volumineux et se présentaient sous l'aspect en sablier occupant à la fois la loge sus et sous-mylo-hyoïdienne. Tous ont été opérés sous anesthésie locale par voie endo-buccale ; mais l'un de ces kystes, trop étendu, dut être simplement marsupialisé après cautérisation au chlorure de zinc.

M. Lubac, dans sa thèse (*Thèse de Montpellier*, 1938), s'est attaché à l'étude de la **langue noire pileuse**. Cette affection, d'observation assez banale après cinquante ans, est, comme on le sait, caractérisée par l'apparition sur le dos de la langue de productions filamenteuses brunâtres. Ces productions sont dues à une hypertrophie épithéliale des papilles filiformes dont les cellules de revêtement se chargent d'éléidine.

L'étiologie de la langue noire est encore mal définie. Les divers agents parasites décrits, et en particulier les hyphomycètes, sont des saprophytes d'observation courante. Par ailleurs, cette affection se manifeste aussi chez des sujets qui usent de bains de bouche à l'eau oxygénée ou au perborate de soude. De pronostic essentiellement bénin, elle peut disparaître à la longue au bout

de quelques années, mais elle est sujette à récidives.

Il n'existe pas de thérapeutique spéciale. Tout traitement local actif doit, en particulier, être exclu.

Face.

M. Dubecq, dans son rapport (*Xe Congrès de stomatologie*, Doin, 1938), a montré que l'**adénite génienne** devait être considérée, en odonto-stomatologie, comme une affection rare. Cette rareté s'explique par l'inconstance même des ganglions faciaux, par leur signification morphologique de nodules interrupteurs, et par le fait que les auteurs (Rouvière, Sassier) qui ont essayé d'injecter les lymphatiques de la région gingivo-dentaire ont exceptionnellement observé des relations entre ces lymphatiques et les ganglions faciaux.

La clinique confirme, d'ailleurs, ces données anatomiques, et l'étude critique des observations d'adénites faciales d'origine alvéolo-dentaire montre que, dans beaucoup de cas, le diagnostic n'a pas été établi avec une certitude clinique satisfaisante. La différenciation entre l'adénite compliquée ou non de périadénite et une cellulite faciale péri-maxillaire à forme circonscrite est, en effet, toujours difficile. Le comblement du vestibule et la constatation de ce qu'il est convenu d'appeler depuis Lebedinsky la « queue de l'adénite » ne sauraient constituer des signes pathognomoniques de l'adénite génienne. On conçoit, en effet, toute la difficulté qu'il y a, en présence d'une bride vestibulaire, à affirmer qu'il s'agit d'un cordon lymphatique ou d'un tractus de cellulite. Aussi Dubecq a-t-il cru bon de ne retenir que 40 observations sur les 120 mises à sa disposition.

Les ganglions le plus souvent atteints sont, par ordre de fréquence : le groupe maxillaire inférieur (60 p. 100), le groupe buccinateur (30 p. 100), le groupe malaire (7 p. 100), le groupe naso-génien (3 p. 100). Les lésions bucco-dentaires de la mâchoire supérieure interviennent plus souvent dans l'étiologie des adénites faciales que celles de la mâchoire inférieure.

Les lésions des dents antérieures ne sont jamais en cause.

Parmi les *adénites faciales spécifiques*, la première place est occupée par les adénites bacillaires (58 p. 100 des cas). Elles existent, d'ailleurs, rarement à l'état isolé, et l'on observe presque toujours des adénopathies des autres groupes de la région cervicale. Elles atteignent à l'ordinaire le groupe maxillaire inférieur et coexistent souvent avec des altérations bucco-dentaires.

On peut donc conclure qu'en pratique les lésions dentaires jouent, dans l'étiologie ou l'entretien des adénites géniennes, un rôle non pas exclusif, mais cependant important, et qu'une thérapeutique dentaire doit être souvent à la base d'un traitement portant sur les manifestations ganglionnaires proprement dites.

L'**actinomycose cervico-faciale**, dont des observations sont publiées de temps à autre (MM. Gaillard et Fourrat-Besson, *Presse médicale*, 30 novembre 1938), a fait, en Allemagne, l'objet de nombreuses recherches bactériologiques et thérapeutiques.

C'est ainsi que, pour assurer le diagnostic, la présence des grains et des massues à l'examen direct serait, d'après Lentze (*Deutsche Zahn Mund und Kieferheilkunde*, n° 8, 1938, p. 875), insuffisante. Cet auteur ne l'a constaté, en effet, que dans 80 p. 100 des cas d'actinomycose typique. Dans les autres 20 p. 100, ce diagnostic n'a pu être établi que grâce à la culture bactériologique. Comme la bactérie anaérobie paraît être la plus fréquente, on doit recourir alors à un procédé de culture anaérobie tel que celui de Forster. L'ensemencement s'opère sur un milieu d'un *p*H déterminé à côté du *B. prodigiosus*. Ce dernier germe, utilisant l'oxygène disponible, réalise ainsi l'anaérobiose en même temps, que par dégagement de CO^2, il favorise la croissance de l'actinomyces.

Toutefois, Wassmund (*Deutsche Zahn Mund und Kiefesheilkunde*, n° 8, 1938, p. 579) estime que le diagnostic d'actinomycose ne doit pas reposer uniquement sur la présence histologique ou bactériologique du champignon ; il faut que l'évolution clinique plaide simultanément en faveur d'une lésion mycosique. Depuis trois ans, Wassmund a eu, en effet, l'occasion de rencontrer l'actinomyces dans 34 cas sans que l'évolution clinique de l'affection permette de penser qu'il s'agissait en réalité d'actinomycose, le délai de guérison ayant été celui d'une suppuration banale.

Les préférences thérapeutiques de cet auteur vont à l'ionophérèse, car il estime que la rœntgenthérapie n'a à faible dose aucune action sur les germes. Geiseler, par contre (*Deutsche Zahn Mund und Kieferheilkunde*, n° 11, 1938, p. 866), recourt plutôt à la radiothérapie. Il pense que celle-ci ne doit pas viser à l'atteinte directe de l'actinomyces et ne doit réaliser qu'une excitation des cellules mésenchymateuses et des réactions de défense de l'organisme ayant pour effet

la destruction du champignon. La dose totale des rayons ne dépasse jamais le quart de la dose supportée par les tissus et équivaut approximativement à 100 à 150 *r*. Axhausen, à la Charité de Berlin, conjuguant la chirurgie à la radiothérapie ainsi conduite, obtiendrait près de 100 p. 100 de succès.

Glandes salivaires.

M. Sapet a consacré sa thèse (*Thèse de Paris*, 1939) à l'étude des **tumeurs mixtes des glandes salivaires du palais**. Ces tumeurs sont histologiquement semblables à celles que l'on rencontre au niveau des autres glandes salivaires. Le plus souvent bien délimitées, facilement énucléables, elles se présentent en général comme des néoformations à évolution bénigne ne présentant ni métastases organiques, ni ganglionnaires. Si leur récidive est complète, elles ne récidivent jamais. En cas d'exérèse incomplète, la récidive présente à l'ordinaire les caractères de la tumeur primitive ; elle peut, cependant, revêtir un caractère franchement malin et évoluer comme un véritable épithélioma.

Leur diagnostic différentiel doit surtout être fait avec les kystes à évolution palatine, les exostoses, les fibromes et les gommes. Le traitement s'opère sous anesthésie loco-régionale. Les agents physiques, rayons X, diathermo-coagulation, peuvent trouver leurs indications, mais l'exérèse, pratiquée en particulier au bistouri électrique, reste la méthode thérapeutique de choix. Les séquelles, telles que les perforations palatines, seront traitées par les méthodes habituelles.

La **sialographie**, étudiée par MM. Thibault et Géré (*Revue de stomatologie*, mars 1939, p. 173), consiste à radiographier le système salivaire après injection, par l'orifice buccal des canaux excréteurs, d'un liquide opaque aux rayons X. Ce liquide doit posséder une fluidité telle qu'on puisse l'injecter sans difficulté avec des aiguilles de très faible calibre, être en outre d'une innocuité totale et s'éliminer rapidement. Les nouvelles huiles iodées — lipiodol F ou néo-iodipine Merck — dont la fluidité est comparable à celle de l'eau, satisfont à ces conditions.

Cette nouvelle méthode d'exploration permet de préciser l'état et la configuration de l'appareil glandulaire ; elle donne, en effet, une image exacte du canal et de la glande, en précise les dimensions, les limites, les modifications de sa texture architecturale profonde.

Dans les cas de *lithiase*, elle permet de situer le calcul, surtout quand ce dernier est intraglandulaire ou radio-transparent, ce qui n'est pas exceptionnel ; elle indique aussi, s'il y a lieu, au cours de l'intervention, de procéder ou non à l'ablation de la glande elle-même dont on a pu apprécier le degré de distension ou de sclérose.

La sialographie peut, en outre, comme l'a montré Fenz, rendre de grands services dans les cas de *tuberculose* des glandes salivaires ; elle permet également d'éliminer une lésion de l'appareil salivaire dans les cas où on pourrait injustement le mettre en cause à l'occasion d'une adénite sous-maxillaire chronique ou d'adénite parotidienne.

Thérapeutique.

MM. Lattès et Amiot ont montré (*Revue de stomatologie*, avril 1939, p. 392) les avantages qu'on pouvait retirer en chirurgie stomatologique d'une **anesthésie** de courte durée au **cyclopropane**. Ce gaz, convenablement mariné, ne comporte, en effet, aucun danger ; il ne provoque ni dyspnée, ni contracture musculaire ; la bouche reste ainsi facilement ouverte pour l'intervention. Ce mode d'anesthésie au cyclopropane paraît donc particulièrement indiqué :

1° Pour l'extraction d'une dent très douloureuse frappée, par exemple, de monoarthrite apicale aiguë, pour laquelle l'anesthésie locale serait peu opérante ;

2° Pour l'extraction de multiples dents pyorrhéiques et déjà mobiles ;

3° Pour les extractions chez les enfants ou les adultes pusillanimes ;

4° Pour les incisions d'abcès cutanés ou muqueux périmandibulaires.

Les thérapeutiques biologiques en stomatologie. — Cette question, qui a été mise en discussion au dernier Congrès de stomatologie (*Xe Congrès de stomatologie*, Doin, 1938), avait fait l'objet d'une étude préliminaire de M. Hénault. Celui-ci, après avoir rappelé les notions biologiques indispensables et l'activité particulière de chacune des médications envisagées, répartit schématiquement en quatre catégories les indications des vaccins et des sérums.

a. Sujets gravement infectés : il faut apporter des anticorps à l'organisme défaillant ; la sérothérapie est la méthode de choix. En cas d'infection à anaérobies, toujours joindre des sérums polyvalents, antigangreneux. La transfusion et l'immuno-transfusion trouvent leur indication majeure dans les septicémies à streptocoques ;

b. Le malade, sérieusement touché, réagit cependant : il y a avantage à pratiquer une injection de sérum avant d'instituer une thérapeutique par le choc (propidon ou électrargol) ;

c. Le malade se défend bien ; le foyer infectieux buccal est limité : acte chirurgical en temps opportun et instillation complémentaire d'antivirus ou de bactériophage ;

d. En cas d'infections chroniques, recourir à l'auto-vaccinothérapie ; les doses injectées seront fortes et les injections espacées. Bactériophagothérapie.

Dans certains cas particuliers, l'application des méthodes thérapeutiques biologiques peut être résumée comme il suit :

Ostéophlegmon. — Afin d'éviter la diffusion de l'infection et les complications péri-mandibulaires, thérapeutique de choc : 15 centimètres cubes d'électrargol en injection intramusculaire ou propidon en trois piqûres espacées tous les deux jours.

Ostéomyélite. — Traitement décevant. Le foyer osseux n'est pas influencé par le vaccin antistaphylococcique L'anatomie staphylococcique semble elle-même sans effet régulier ; elle reste, cependant, le traitement de choix dans les fausses sinusites du nourrisson.

Angines de Ludwig, phlegmon gangreneux.. — Sérothérapie polyvalente antigangreneuse. Toujours joindre le sérum antistrepto de Vincent.

Septicémies. — Sérothérapie spécifique. Transfusion ou, mieux, immuno-transfusion.

Adénites, adénophlegmons. — Vaccinothérapie, le propidon étant particulièrement indiqué. Dans les formes subaiguës, l'électrargol intramusculaire provoque soit la résolution, soit la suppuration.

MÉDICATIONS BIOLOGIQUES ET STOMATOLOGIE

PAR

le Dr M. HÉNAULT
Stomatologiste des hôpitaux.

La carie dentaire constitue le point de départ de nombreuses infections buccales et péribuccales.

Parmi celles-ci, le plus grand nombre reste localisé aux maxillaires et aux tissus mous péri-maxillaires, constituant l'ostéophlegmon, l'abcès dentaire. D'autres donnent naissance à des complications régionales, cellulites, adénites, adénophlegmons, sinusites. D'autres enfin, heureusement très rares, réalisent un syndrome d'une gravité extrême (phlegmons diffus gangreneux, soit du plancher de la bouche [angine de Ludwig], soit cervico-faciaux.

La clinique nous a appris le caractère capricieux de certaines de ces infections d'origine dentaire, et la gravité qu'elles peuvent brusquement revêtir, à tous les stades de leur évolution. Aussi est-il naturel de faire bénéficier les malades des thérapeutiques générales, en complément du traitement local.

Nous nous proposons de rappeler brièvement, en restant sur le plan pratique, les notions que nous avons exposées lors du Xe Congrès de stomatologie (1).

Les armes biologiques dont nous disposons sont très diverses.

En effet, on peut chercher à détruire le germe lui-même. C'est la *phagothérapie* ;

On peut introduire dans l'organisme les anticorps nécessaires. C'est la *sérothérapie* ;

On peut stimuler la création de ces anticorps par l'organisme lui-même. C'est la *vaccinothérapie* dont l'immuno-transfusion est un mode particulier ;

On peut déterminer un choc par introduction dans l'organisme d'albumine étrangère, d'où la *thérapeutique par le choc* ;

On peut enfin, utilisant les propriétés particulières de certaines cellules, démontrées par Besredka, réaliser l'*antivirusthérapie*

Il est évident que ces thérapeutiques biolo-

(1) Doin éditeur, 1937.

giques auront des indications très différentes. En règle générale, elles seront d'autant plus indiquées que la lésion initiale aura tendance à diffuser, qu'elle sera d'un accès chirurgical plus difficile, qu'elle risquera d'entraîner des complications de voisinage, et surtout que l'infection retentira sur l'état général du malade.

Gardons-nous donc de chercher à instaurer des règles thérapeutiques rigides et étroites. La clinique garde tous ses droits, complétée par le laboratoire qui donne des renseignements souvent indispensables pour instituer un traitement rationnel.

I. Voici, dans une première éventualité, un malade qui réalise le tableau clinique de beaucoup le plus fréquent. Il existe un *foyer infectieux buccal limité*. D'autre part, le malade se défend bien (température élevée, pouls en rapport, hyperleucocytose).

Notre but, en faisant appel aux médications biologiques, est d'augmenter les défenses naturelles de l'organisme, pour parer à des complications ultérieures possibles. Ce n'est donc pas une thérapeutique d'urgence.

L'acte chirurgical d'ouverture du foyer et de son drainage peut être complété par instillation complémentaire d'antivirus ou de bactériophage.

D'autre part, on instituera une *thérapeutique de choc*: injections d'électrargol intramusculaire, de lait, ou de préférence de vaccins de choc, type propidon, que nous préférons si le malade est alité, à cause de son action vaccinante ultérieure.

S'il est nécessaire, dans les jours qui suivent, la vaccinothérapie sera continuée, selon les règles générales d'emploi des vaccins, soit par utilisation de stock vaccin antipyogène, soit par auto-vaccin si un germe a pu être isolé.

Certains n'utilisent pas la thérapeutique par le choc, et s'adressent d'emblée à des vaccins ne donnant pas de réactions. D'autres utilisent la vaccinothérapie en pratiquant les injections autour du foyer initial ; d'autres enfin utilisent la voie intradermique.

La phagothérapie, n'étant appliquable avec certitude qu'après identification du germe, ne dispense pas du traitement d'attaque du premier jour.

II. Deuxième éventualité : le malade est porteur d'une *infection chronique d'emblée*, ou *passée à la chronicité*.

Il faut : 1° éliminer les foyers de nécrose ; 2° identifier le germe, si possible, et réaliser une vaccinothérapie par doses fortes, injections espacées.

Il faut surtout appliquer avec persévérance les traitements biologiques locaux (vaccins, bactériophage, antivirus) en adaptant le type de préparation (bouillons, pommades) à l'effet thérapeutique recherché (instillations dans les trajets fistuleux, pansements cutanés, onguents appliqués sur des muqueuses, etc.).

III. La troisième éventualité réalise un tableau tout différent :

Il s'agit de *sujets gravement infectés* :

a. Soit infection diffusant localement avec une extrême rapidité, déclenchant en plus une intoxication massive et brutale de l'organisme ;

b. Soit septicémie, le foyer initial passant au second plan, demandant à être recherché.

L'acte chirurgical est toujours nécessaire, la sérothérapie précoce, pratiquée à haute dose, luttera contre la toxémie. Elle doit être spécifique (sérothérapie antigangreneuse, antistreptococcique).

L'immuno-transfusion semble parfois donner, dans les cas d'infection streptococcique, des résultats intéressants.

IV. Enfin, dans quelques cas, le malade présente un *foyer buc al ayant tendance à la diffurion* (souvent un abcès putride) qui retentit de façon sérieuse sur l'état général.

Il y a alors avantage à pratiquer une injection de sérum avant d'instituer une thérapeutique par le choc.

Quelles lésions observerons nous dans la pratique courante ?

1° L'*ostéophlegmon* (abcès péri-maxillaire et cellulite collatérale), lésion à évolution rapide, toujours en avance sur la thérapeutique appliquée.

Théoriquement, le traitement chirurgical draine (extraction de la dent causale, incision contre l'os) ; la thérapeutique biologique tend à empêcher les complications péri-maxillaires, et se montre inefficace sur la lésion osseuse elle-même.

Les formes cliniques topographiques commanderont le traitement.

Au maxillaire supérieur, l'ostéophlegmon est en général bénin. Une thérapeutique biologique adjuvante (choc par 15 centimètres cubes d'électrargol intramusculaire, puis vaccinothérapie) ne trouvera guère d'indications que lorsqu'une collection menace de s'ouvrir dans le sinus ou lorsqu'un phlegmon du voile se constitue.

A la mandibule au contraire, la situation est très différente :

a. L'ostéophlegmon externe est accessible à la chirurgie, aux thérapeutiques biologiques locales (antivirus, vaccin local, phagothérapie) ;

b. L'ostéophlegmon interne l'est beaucoup moins, l'abcès a souvent tendance à diffuser, à fuser en arrière, s'il est à point de départ molaire, et dans ces cas nous estimons nécessaire une thérapeutique générale adjuvante choc, plus vaccinothérapie complémentaire s'il est besoin ;

c. L'ostéophlegmon basilaire est peu accessible à la chirurgie et seulement tardivement, les complications régionales sont toujours à redouter ; le traitement local (avulsion-expression) sera toujours complété par un traitement général.

2° *L'ostéomyélite* est d'un traitement décevant ; devant certaines formes, le stomatologiste a l'impression d'être désarmé ; il devra pourtant conduire un traitement d'attaque très énergique, qui limite souvent les lésions.

Ce traitement sera celui indiqué pour les malades de la première catégorie, sauf lorsque la phase septicémique domine le tableau clinique. Il semble sans action sur la nécrose osseuse, mais agit sur les complications péri-maxillaires, et sur l'état général.

Remarquons, à propos de ces cas :

a. Que l'ostéomyélite, infection staphylococcique dans la plupart des cas, n'est pas influencée, quant au foyer osseux, par le vaccin antistaphylococcique ;

b. Que l'anatoxine staphylococcique semble elle-même sans effet régulier ; elle évite peut-être des localisations secondaires ;

c. Qu'il faut craindre, par un emploi intempestif et mal dosé de la vaccinothérapie, des réactions focales et le réveil de foyers osseux qui semblaient éteints. Ajoutons encore que, en présence de fausse sinusite du nourrisson, l'anatoxine semble le traitement de choix.

3° *Les cellulites* péri-maxillaires aiguës, si fréquentes, collatérales d'un foyer osseux, bénéficieront d'une thérapeutique de choc et de la vaccinothérapie.

L'injection intramusculaire d'électrargol, qui active la suppuration, suivie de vaccinothérapie par lysat-vaccin, a l'avantage sur le vaccin de choc (propidon) de ne pas nécessiter l'hospitalisation ou l'alitement des malades.

Les cellulites chroniques appellent un traitement biologique local, ou mixte, local et général.

4° Les phlegmons diffus et les septicémies ont été envisagés antérieurement.

5° Les complications régionales des péri-coronarites, *accidents d'évolution des dents de sagesse*, seront très souvent heureusement influencées par la vaccinothérapie.

6° L'extraction, nécessaire dans certains cas, en particulier en cas d'abcès migrateurs, sera pratiquée à froid.

7° Les *adénites* et *adéno-phlegmons* semblent fournir aux méthodes biologiques leurs plus beaux succès, en particulier chez les enfants. Il est d'observation clinique courante de voir d'énormes adénites inflammatoires aiguës, avec péri-adénite, et menace d'ouverture à la peau, se résorber entièrement sous l'influence de la vaccinothérapie, le propidon étant ici particulièrement indiqué.

Les adénites subaiguës sont, elles aussi, heureusement influencées par la biothérapie, l'électrargol intramusculaire provoquant soit la résolution, soit la suppuration. La vaccinothérapie nous paraît pourtant préférable : car des noyaux résiduels, pouvant se réveiller ultérieurement, semblent moins souvent retrouvés après vaccinothérapie qu'après injection d'électrargol.

Les *adénites tuberculenses* réchauffées bénéficient de la vaccinothérapie, leur traitement majeur demeurant les agents physiques.

Ces derniers, du reste, méritent d'être de plus en plus employés pour traiter les infections celluleuses et ganglionnaires péri-maxillaires aiguës ou chroniques.

8° Les *glossites profondes*, les *parotidites* graves sont justiciables de la chirurgie, après vaccinothérapie, ou thérapeutique de choc.

9° Les stomatites, enfin, reconnaissant des causes très différentes, exigent des thérapeutiques variées.

Les *stomatites* ulcéro-nécrotiques, outre le

traitement étiologique, sont justiciables localement de la chimiothérapie, de la vitaminothérapie. Seules leurs complications celluleuses ou ganglionnaires pourront justifier une vaccinothérapie.

Le problème de la fuso-spirillose se retrouve ici avec les déductions thérapeutiques qu'il entraîne (vaccinothérapie spécifique).

Les stomatites gangreneuses vraies, exceptionnelles, bénéficient de la sérothérapie.

Les stomatites impétigineuses, répondent remarquablement à la vaccinothérapie pratiquée à dose très faible.

Nous conclurons ce court exposé en reproduisant les dernières lignes de notre communication au Xe Congrès de stomatologie, qui a inspiré cet article.

« Certains cas cliniques qui paraissent identiques évoluent de façon bien différente, et imprévisible pour le thérapeute.

« Aussi le stomatologiste ne demandera pas à la biothérapie plus qu'elle ne peut donner. Il saura qu'il dispose d'une thérapeutique souvent efficace, parfois peu active ou inopérante, mais dont le rendement sera en grande partie lié à ses modes d'application.

« Il posera les indications de son emploi en fonction de l'état du malade, des réactions locales et générales de ce dernier, et aussi en fonction des services que peuvent rendre les autres thérapeutiques, parmi lesquelles la chimiothérapie et la thérapeutique par les agents physiques occupent des places importantes. »

LES MALFORMATIONS DENTO-MAXILLO-FACIALES DE L'ENFANT

EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE

PAR

J. FIEUX
Stomatologiste,
Assistant des hôpitaux de Paris.

Notre but n'est pas de faire une étude complète et détaillée de ces malformations qui peuvent faire l'objet d'un traité, mais d'essayer de donner les caractéristiques générales permettant d'en faire un diagnostic sommaire que le spécialiste devra forcément compléter.

Après avoir dit quelques mots sur *l'étiologie* et la *sémiologie*, nous nous bornerons à décrire quelques déformations les plus courantes que le médecin peut utilement *diagnostiquer* afin de prévoir un traitement opportun. Nous donnerons à la suite quelques précisions concernant le *traitement*.

Etiologie.

Les causes peuvent être d'ordres divers :

Héréditaires. — Par excès de développement. Exemple : prognathie mandibulaire héréditaire des Habsbourg.

Par diminution ou arrêt de développement. Exemple : achondroplasie, dysostose cléidocranienne.

Congénitales. — Par malformations maxillo-faciales. Troubles de coalescence (bec-de-lièvre) ou de développement (hémiatrophie, micrognathie, hypergnathie) des bourgeons maxillo-faciaux.

Par anomalies dentaires congénitales. Germe supplémentaire, agénésie.

Acquises. — 1° GÉNÉRALES. — a. *Troubles carentiels :* en particulier le **rachitisme.**

b. *Troubles endocriniens :* hypophysaires : hypofonctionnement (nanisme, micrognathie).

Hyperfonctionnement (syndrome acromégalique : prognathie mandibulaire).

Thyroïdiens : (myxœdème : prognathie supérieure fréquente).

2° PROXIMALES. — a. *Par déséquilibre respiratoire :* obstacle nasal.

Obstacle rhino-pharyngé (**végétations adénoïdes**).

Obstacles oro-pharyngés : l'hypertrophie amygdalienne provoquant parfois une prognathie mandibulaire par proglissement compensateur, et la glossoptose une rétrognathie mandibulaire.

b. *Par déséquilibre musculaire:* ostéo-musculaire : rachitisme (obtusisme mandibulaire).

Hypotonie labiale : (antéversion des incisives).

c. *Par pressions ou tractions anormales:* en particulier : minerve occipito-mentonnière, **suçage digital, suçage des lèvres ou de la sucette.**

d. *Par dysfonctionnement temporo-maxillaire* (ankylose, luxation, arthrite, déformations condyliennes).

3° LOCALES. — a. *Par lésions maxillaires* (traumatique, infectieuse, tumorale).

b. *Par anomalies dentaires:*

Par troubles de la migration dentaire (retard, inclusion, pression exercée par la dent de sagesse).

Par carie dentaire (diminution de volume de la dent, insuffisance de mastication, **Mortifications pulpaire d'une dent temporaire**).

Par traumatismes divers:

Accidentels (fractures, mutilations dentaires ethniques).

Extractions de dents temporaires.

Extractions de dents permanentes : surtout premières molaires et canines.

Sémiologie.

L'examen comprend deux parties essentielles : examen facial et buccal.

1° **Face.** — Inspection : face et profil.

Hormis le cas de malformations très importantes, l'examen direct a une valeur très restreinte. Pour avoir quelque valeur, il doit être pratiqué à l'aide d'appareils spéciaux (céphaloscope de Beauregardt, goniomètre d'Izard, profilomètre de de Névrezé), de photographies ou de téléradiographies, qui permettent d'apprécier, d'une façon plus ou moins précise selon le moyen utilisé, la symétrie faciale, les rapports de hauteur des deux étages de la face, et les rapports des divers reliefs du profil entre eux par comparaison avec un type normal.

Palpation : elle permet de se rendre compte si une déformation du visage est due à une malformation osseuse ou à une hypertrophie des parties molles (menton ou lèvres, par exemple).

Mensurations : elles sont du ressort du spécialiste qui en tirera les conclusions utiles.

2° **Cavité buccale.** — Inspection : muqueuses, langue, voûte palatine et arcades : en bouche ouverte et en bouche fermée (rapports d'occlusion).

Palpation : des procès alvéolaires, de la voûte palatine, recherche de la tonicité de l'orbiculaire.

Mensurations intrabuccales.

Examen des moulages en plâtre.

Cet examen combiné permet d'apprécier d'une façon générale s'il s'agit de malpositions dentaires simples ou associées à des malformations maxillo-faciales, ou s'il s'agit uniquement de malformations maxillo-faciales. Très souvent, il y a association. Ces deux examens se complètent l'un l'autre et sont indispensables tous deux pour faire un diagnostic. L'examen des moulages en plâtre ne peut en aucun cas suffire pour connaître les rapports des arcades qu'ils représentent avec le reste du squelette facial. De même l'examen facial seul ne suffit pas pour reconnaître toutes les déformations maxillo-faciales, les repères faciaux étant insuffisants pour l'étude des malpositions dentaires et des troubles de l'articulé.

Diagnostic.

A. **Anomalies maxillo-faciales.** — La diversité des déformations du squelette de la face est si grande que, pour leur étude, on est obligé de se rapporter aux trois plans de l'espace (de Névrezé).

Il y a donc lieu de distinguer des déformations : frontales ou transversales, sagittales ou antéro-postérieures, et verticales.

Le plus souvent, il ne s'agit pas de déformations uniquement frontales, uniquement sagittales, ou uniquement verticales, mais bien plutôt de déformations complexes dans plusieurs plans.

I. *Déformations maxillo-faciales transversale.* — Elles sont caractérisées :

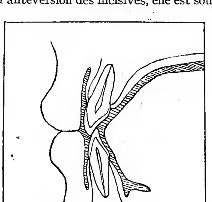
Soit par un rétrécissement (**endognathie**) ou un élargissement (**exognathie**) des arcades (mono ou bi-maxillaire; symétrique ou asymétrique, partiel ou total) ;

Soit encore par une déviation en bloc d'une des arcades par rapport à l'autre (latérognathie).

a. Le cas le plus fréquement rencontré est celui de l'**endognathie** (ou « atrésie » des anciens auteurs).

Elle siège le plus souvent à l'arcade supérieure et est due à une insuffisance de développement (en particulier rachitique par l'action des muscles périmaxillaires). Elle est caractérisée par une diminution des diamètres transversaux de l'arcade considérée. Elle est le plus souvent accompagnée de voûte ogivale, mais pas toujours.

L'endognathie supérieure s'accompagne parfois d'antéversion des incisives, elle est souvent



Rapports labio-incisifs normaux (Izard) (fig. 1).

cause de malpositions dentaires par manque de place. Enfin elle se trouve parfois compliquée de rétrognathie mandibulaire et forme ainsi le type du respirateur buccal étudié plus loin.

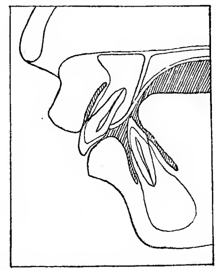
b. L'*exognathie* (augmentation des diamètres transversaux) est très rare. Elle est due à un étalement rachitique des arcades.

c. La *latérognathie* (déviation d'un maxillaire d'un seul côté) peut être observée quelquefois. Elle est due le plus souvent à un déséquilibre musculaire entre les muscles droits et gauches, ou à une mauvaise habitude (léchage d'une joue avec la langue, par exemple) : il suffit parfois, dans ce dernier cas (lorsque l'articulé ne s'oppose pas à la réduction de cette malformation), de faire lécher la joue du côté opposé pour rétablir les rapports normaux des arcades.

II. *Déformations maxillo-faciales sagittales.* — Dans cette catégorie rentrent tous les déplacements en avant ou en arrière, intéressant chacune des arcades ensemble ou séparément.

Parmi les diverses déformations rencontrées dans ce groupe, deux principales sont importantes à connaître : la rétrognathie mandibulaire, accompagnée très souvent d'antéversion incisive supérieure (respirateur buccal), et la prognathie mandibulaire.

Nous ne nous attarderons pas sur la *rétrognathie supérieure* en rapport avec une insuffisance de développement de l'étage supérieur de la face, et pour lequel les moyens de traitement sont assez illusoires. (Il ne faut pas la



Rapports labio-incisifs chez un grand respirateur buccal (Izard) (fig. 2).

confondre avec une simple rétroposition des incisives.)

Pour la *prognathie supérieure*, nous dirons seulement qu'elle peut être facilement confondue avec une simple antéversion incisive. Mais, dans les cas de prognathie supérieure vraie (race nègre, par exemple), on ne peut rien faire avec les moyens orthodontiques habituels, il faut avoir recours à des moyens chirurgicaux qui sont de pratique extrêmement délicate (Darcissac).

Les déformations mandibulaires antéro-postérieures doivent retenir plus longuement notre attention.

a. En arrière, il s'agit de **rétrognathie.**

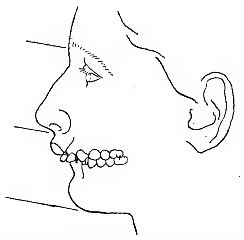
Là encore il y a lieu de distinguer, et de ne

pas confondre, une simple rétrusion incisive avec la rétrognathie réelle où toute l'arcade inférieure est déplacée en arrière.

Cette dernière malformation se rencontre assez fréquemment accompagnée d'endognathie supérieure avec ou sans antéversion incisive supérieure : ce type clinique est celui des *respirateurs buccaux* (fort bien étudié dans la thèse de Roger Villain).

Dans ce type, la lèvre supérieure dépasse nettement l'inférieure, les incisives surplombant parfois cette dernière. Il y a une rétrusion labio-mentonnière visible à l'examen du profil facial (fig. 1 et 2).

Souvent les incisives inférieures mordent sur le palais très en arrière de leurs homologues supérieures, et on trouve alors le plus souvent



Déformation du profil et troubles de l'articulé dentaire chez le respirateur buccal. — Noter la projection des incisives supérieures vers l'avant, et la diminution de hauteur de l'étage inférieur de la face (Izard) (fig. 3).

une diminution de hauteur de l'étage inférieur de la face (fig. 3).

En général, il n'y a pas d'endognathie inférieure : on peut s'en rendre compte à l'examen buccal en demandant à l'enfant de mordre en avant, on voit alors l'arcade inférieure déborder très nettement la supérieure dans le sens transversal.

Le plus souvent, les végétations adénoïdes sont la cause primitive de cette respiration buccale. L'obstacle rhino-pharingé oblige l'enfant à ouvrir la bouche pour respirer. Les fosses nasales qui ne fonctionnent pas chez un sujet jeune s'atrophient (expériences de Ziem sur l'animal jeune). Le jeu normal des muscles élévateurs de la mandibule se trouve modifié. J. Ferrier a montré que, « chez le respirateur buccal, le temporal aplatit et abaisse la pommette, et le ptérigoïdien interne les parties latérales du sphénoïde. L'action conjuguée de ces muscles, à droite et à gauche, a pour effet la diminution du diamètre transversal de la face, l'abaissement des bords alvéolaires et l'élévation de la voûte palatine. L'ouverture presque constante de la bouche est la cause d'une déficience fonctionnelle de l'orbiculaire des lèvres, d'où rupture d'équilibre entre les deux sangles linguale et labio-jugale provoquant l'antéversion des incisives. La rétrognathie mandibulaire n'est qu'une déformation secondaire de compensation. Tout se passe comme si l'arcade inférieure cherchait à conserver toujours la surface masticatrice maxima, en se reculant au fur et à mesure que l'arcade supérieure se rétrécit.

Ce syndrome clinique, une fois installé, persiste le plus généralement même après rétablissement de la perméabilité naso-pharyngée normale. Il y a donc lieu de rétablir l'équilibre maxillo-facial troublé en même temps que l'on rééduque le sujet, qui a perdû l'habitude de la respiration nasale, en lui faisant faire des exercices de gymnastique respiratoire.

Les troubles généraux qui sont la conséquence de l'insuffisance respiratoire sont trop importants et connus pour qu'il soit nécessaire de les souligner.

Cette malformation débute rarement avant l'âge de trois ou quatre ans, le plus généralement elle atteint son maximum vers l'âge de dix ans, et se fixe définitivement faute de traitement.

Il est utile de savoir la diagnostiquer afin d'établir à temps un traitement convenable.

Dans les formes atteignant le jeune enfant avec endognathie supérieure considérable, il pourra être utile de pratiquer une disjonction intermaxillaire qui amènera rapidement une notable augmentation du débit nasal.

b. Les *prognathies mandibulaires* peuvent être classées dans deux grandes catégories différentes :

La **prognathie vraie**, ou prognathie hypertrophique, où la mandibule est réellement déformée ;

La **pseudo-prognathie**, ou prognathie par proglissement condylien, où la mandibule est seulement déplacée vers l'avant sans autre déformation sagittale.

Les premières sont des malformations; les deuxièmes sont des malpositions mandibulaires.

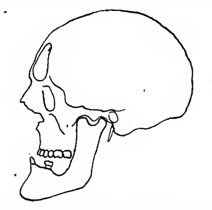
1° Dans les premières, il faut distinguer :

Le *prognathisme ethnique*, qui ue se manifeste d'ailleurs généralement qu'au moment de la deuxième dentition, et qui est un type racial normal, d'avec

la *prognathie*, qui peut apparaître à des époques différentes. Là encore, il faut distinguer plusieurs types :

La prognathie *héréditaire* (famille des Habsbourg, Charles-Quint) ;

La prognathie *hypophysaire* (syndrome acromégalique) par hyperfonctionnement du lobe postérieur de l'hypophyse (fig. 4). Cette dernière a une marche évolutive qu'aucun traitement orthodontique ne peut modifier. Elle n'apparaît, en général, qu'à partir de l'adolescence.



Prognathie mandibulaire par acromégalie. (Crâne du géant Gr..., d'après Keith) (fig. 4).

Dans ces variétés, il y a uu développement exagéré de la mandibule dans le sens sagittal, sans modifications de l'articulation temporo-maxillaire. Dans tous ces cas, les condyles sont situés normalement par rapport à la cavité glénoïde du temporal, c'est-à-dire à la partie la plus postérieure, dans le fond de celle-ci.

2° Au contraire, dans la *pseudo-prognathie*, il s'agit d'un déplacement en bloc de la mandibule vers l'avant, les condyles effectuant un glissement vers la partie antérieure de la surface articulaire du temporal (fig. 5).

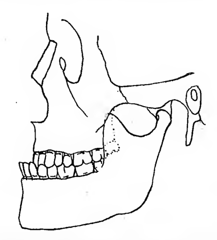
Il y a lieu d'en distinguer deux sortes (de Névrezé) :

Les unes par *propulsion*, dans le cas où le mouvement est nettement musculaire à l'origine, soit qu'il s'agisse d'un mouvement réflexe de compensation comme chez les sujets présentant un obstacle respiratoire bucco-pharyngé (hypertrophie amygdalienne), soit qu'il s'agisse d'une habitude défectueuse (tic nerveux, joueurs de clairon) ;

Les autres par *proglissement cuspidien* : par évolution anormale des incisives supérieures en arrière, ou des inférieures en avant, ou par défaut d'articulé des dents postérieures (Tacail).

On peut faire le *diagnostic différentiel* d'une prognathie vraie et d'une pseudo-prognathie en employant la *méthode de rétropulsion de la mandibule* (de Névrezé) :

a. On abaisse d'abord la mandibule ;



Pseudo-prognathie mandibulaire ou prognathie par proglissement. (Noter le déplacement du condyle vers l'avant) (De Névrézé) (fig. 5).

b. Puis, la bouche restant bien ouverte, on appuie sur le menton avec douceur et continuité pour faire subir à la mandibule un mouvement de rétropulsion ;

c. Enfin, la mandibule restant calée dans sa position postérieure, on la relève jusqu'à ce que les incisives inférieures entrent en contact normal avec les supérieures.

On pourra ainsi se rendre compte du déplacement obtenu. Si cette épreuve est positive (rétropulsion possible), c'est qu'il s'agit bien d'une pseudo-prognathie.

Il faut cependant savoir que la pseudo-prognathie peut, dans certaius cas, se transformer en prognathie vraie par déformation secondaire de la mandibule, sous des influences endocriniennes principalement.

III. *Diagnostic des malformations maxillo-faciales verticales*. — Normalement les deux étages de la face doivent être égaux.

Il peut y avoir augmentation ou diminution de la *distance naso-mentonnière* (qui doit être normalement égale à la distance ophryon-sous-nasale).

1° *Augmentation.* — Cette déformation accompagne souvent les cas de prognathie mandibulaire avec obtusisme mandibulaire (ouverture de l'angle goniaque). Dans ces cas, les arcades se touchent uniquement au niveau des molaires. Cette forme progressive existe souvent dans l'acromégalie, mais en est parfois le seul symptôme.

2° *Diminution.* — Elle peut se voir dans l'étalement rachitique des maxillaires, ou accompagner la rétrognathie mandibulaire du respirateur buccal.

3° Enfin il peut y avoir des déformations verticales avec un étage inférieur de hauteur normale : il s'agit alors d'un arrêt de développement des procès alvéolaires *localisé* à la région molaire ou, plus fréquemment à la région incisive (open bite ou béance antérieure).

B. **Anomalies dentaires.** — Lorsque les arcades dentaires ont un développement normal, qu'elles ont acquis une taille suffisante relativement aux autres parties du squelette et qu'elles sont entre elles dans des rapports normaux, il peut cependant exister dans la bouche des déformations considérables par *anomalies dentaires.*

Celles-ci peuvent être multiples. Leur diagnostic précis est parfois délicat.

On peut voir des anomalies très diverses :

1° Anomalies de *nombre :* par excès ou par défaut.

Parmi les germes supplémentaires, il faut distinguer les dents à germe dédoublé des germes aberrants proprement dits.

Les *dents à germe dédoublé* sont le plus souvent les incisives supérieures (centrales ou latérales) et les molaires (en particulier la dent de sagesse).

Les *germes aberrants* proprement dits siègent le plus souvent dans la région médiane supé-



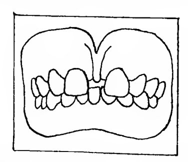
Dent médiane supérieure (mésiodens) causant un diastème interincisif (fig. 6).

rieure, juste derrière ou entre les deux incisives centrales (mésiodens) (fig. 6).

2° Anomalies de *position :* Ce sont les plus fréquentes :

Soit que la dent soit arrêtée à un stade plus ou moins avancé dans son évolution ;

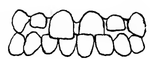
Soit que celle-ci ait subi une déviation, le plus souvent de cause mécanique (manque de place, présence d'un frein labial hypertro-



Diastème interincisif médian avec frein labial hypertrophié et absence d'incisives latérales (D'après Izard) (fig. 7).

phié) (fig. 7), persistance de dent temporaire (fig. 8) ou encore par mauvaise orientation du germe.

Sur ce point particulier des malpositions



Incisive centrale supérieure ayant poussé en dedans des inférieures par persistance de la dent temporaire. Cas facile à traiter en peu de temps, s'il est pris très précocement (fig. 8).

dentaires, il y a lieu de distinguer les *malpositions apparentes des malpositions réelles.*

Il est facile, en effet, de croire malposée une dent qui se trouve en réalité en position correcte, alors que ce sont les dents avoisinantes qui sont en malposition réelle. Le cas le plus typique est celui des canines (fig. 9).

3° Anomalies de *forme* et de *volume :*

Elles peuvent atteindre toutes les dents (macrodontie ou microdontie), mais sont particulièrement fréquentes sur les incisives (incisives latérales riziformes).

Toutes ces anomalies dentaires peuvent amener un trouble de l'articulé dentaire et des déformations parfois fort préjudiciables au point de vue fonctionnel et esthétique.

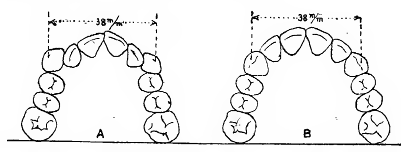
Il faut savoir également que les dents en malposition sont beaucoup plus souvent

atteintes de carie que les dents normales ; ceci tient à plusieurs causes :

a. Une dent qui n'exerce pas sa fonction dans des conditions normales ne profite pas du nettoyage mécanique naturel qu'assure l'acte masticatoire ;

b. Elle est souvent plus difficile à atteindre pour être nettoyée ;

c. Elle est souvent coincée entre ses voisines et retient, de ce fait, des particules alimentaires



Diagnostic différentiel de malpositions dentaires (D'après Izard). Dans ce cas, les canines paraissent en malposition, mais sont en réalité en position correcte.
En A, avant le traitement. — En B, après le traitement (fig. 9).

qui fermentent et facilitent l'appartition de la carie.

Cette revue sommaire des principales déformations et anomalies dento-maxillo-faciales doit, croyons-nous, être suffisante pour montrer la nécessité d'un examen combiné facial et buccal pour établir un diagnostic correct et prévoir un traitement approprié.

Traitement.

Il doit être, autant que possible, prophylactique et, dans les lésions constituées, il sera purement thérapeutique, en se rappelant que, dans la plupart des cas, il doit être aussi *précoce* que possible.

A. **Prophylaxie.** — Générale : traitement et prophylaxie des maladies dystrophiantes (syphilis héréditaires, rachitisme et carences en général ;

Proximale : lutte contre les mauvaises habitudes (sucette). Indispensabilité de la *collaboration du rhinologiste* (qui veillera à la perméabilité des voies aériennes supérieures) et de l'*orthodontiste* ;

Locale : *Primum non nocere.*

Éviter les extractions précoces. soit des dents temporaires, soit des dents permanentes, en faisant soigner les caries dès leur début, d'où nécessité :

1° D'un dépistage précoce de ces dernières, par visites régulières au moins deux à trois fois par an, et plus si possible ;

2° D'une hygiène buccale journalière.

B. **Thérapeutique.** — La thérapeutique peut être :

Médicale, chirurgicale, physiologique, orthopédique, prothétique.

Ses indications dépendent :

De la nature et de la gravité des anomalies présentées par le sujet, de l'état de santé général, de l'état psychique, de l'époque du traitement, du milieu social (choix des appareils), de l'éloignement (qui n'est pas, le plus souvent, une contre-indication), de raisons esthétiques.

1° *Médicale :*

Hygiène générale (exercices physiques).

Alimentation : apport de vitamines et de sels minéraux, afin de régulariser le métabolisme calcique.

Médications diverses :

Chimique : médication recalcifiante.

Opothérapique :

Le thymus agit surtout dans la première enfance, dans les retards de dentition et dans l'athrepsie.

La thyroïde est indiquée dans la deuxième et la troisième enfance, et au moment de la puberté ;

L'hypophyse stimule la croissance et sera surtout employée à la période prépubère ;

L'ovaire et le testicule à l'adolescence ;

Les surrénales favorisent la calcification ;

L'association « thymus, parathyroïdes, surrénales » semble donner de bons résultats pour la fixation du calcium.

2° *Chirurgicale :*

a. Par extractions dentaires :

Dents temporaires. — Nous rappellerons ici les principes édictés par Izard :

Toute extraction chez un sujet jeune tend à produire une déformation plus ou moins importante; mais cette déformation elle-même peut être recherchée et réglée comme acte thérapeutique.

Chaque fois qu'une extraction précoce de dent temporaire est nécessaire, il faut se tenir prêt à maintenir l'espace ainsi produit.

Dents permanentes. — L'extraction de telles dents pose des problèmes qui sont chacun des cas d'espèce.

L'extraction est un procédé d'exception indiqué seulement dans des cas déterminés et très rares.

Il faut poser comme principe qu'**on ne doit jamais enlever une canine permanente** (les indications en sont rarissimes).

Décider de telles extractions dans un but orthodontique appartient au spécialiste seul.

Parmi les dents que l'on peut supprimer (lorsque l'indication en est formelle), indiquons les prémolaires supérieures et inférieures, et les incisives inférieures ; on peut, en effet, sans grand dommage esthétique, n'avoir que trois incisives inférieures au lieu de quatre.

L'extraction suivie de réimplantation en bonne position a des indications encore plus exceptionnelles.

b. Interventions sur les maxillaires :

Sur les procès alvéolaires : alvéolectomies, résections pour ostéite fibreuse.

Septotomie (Skögsborg) pour la contention.

Sur le maxillaire supérieur : interventions pour prognathie alvéolaire (Cohn-Stock, Darcissac).

Sur la mandibule :

Résection condylienne: bicondylienne pour prognathie, macrognathie. Unilatérale pour latérognathie.

Ostéotomie haute, pour rétrognathie par micrognathie.

Interventions sur la branche montante, sur la branche horizontale, sur l'angle goniaque.

c. Interventions sur les parties molles :

L'*excision du frein labial* est indiquée dans les cas de *diastème interincisif médian supérieur*, et il arrive parfois que cette intervention suffit à elle seule pour permettre le rapprochement des deux dents (A. Fieux).

3° *Physiologique* (par les forces naturelles) : L'extraction de certaines dents faite à bon escient suffit parfois pour permettre le redressement spontané des voisines.

Myothérapie. — Son but est de rétablir par la gymnastique l'équilibre musculaire rompu :

Orbiculaire des lèvres (exercices de sifflement, et à l'aide des doigts).

Élévateurs mandibulaires (mastication lente et prolongée des aliments, chewing-gum).

Propulseurs mandibulaires : doit être systématiquement employée dans la rétrognathie mandibulaire totale. Suffit très souvent à elle seule pour en obtenir la correction. *Tête rejetée en arrière, menton projeté en avant* (Izard).

4° *Orthopédique* et *prothétique :* Elle est entièrement du ressort du spécialiste, et il est impossible d'en donner ici un tableau, même incomplet, qui nous entraînerait hors de notre sujet.

Rappelons seulement qu'il y a toujours intérêt à traiter ou, tout au moins, à surveiller un enfant présentant des anomalies dento-maxillo-faciales **aussitôt que possible**.

Parmi les traitements à envisager aussi précocement qu'on le pourra (avant dix ans), citons :

La prognathie et la pseudoprognathie mandibulaire, l'endognathie grave (disjonction intermaxillaire), certains déplacements dentaires : incisive supérieure déplacée et évoluant en dedans des inférieures (fig. 8).

Entre onze et quatorze ans, tous les traitements sont possibles, sauf la disjonction intermaxillaire, car, à cette époque, la suture médiane commence à se calcifier.

Pour la durée du traitement, elle peut être très variable : de quelques semaines, pour certains déplacements dentaires simples, à trois ou quatre ans pour des cas compliqués.

Rappelons, en outre, que l'éloignement du sujet n'est pas une contre-indication absolue.

Enfin, il est bon de rassurer les enfants et leurs parents sur l'**indolence d'un traitement orthodontique**. En général, l'enfant ne s'aperçoit plus qu'il a un appareil dans la bouche dès qu'il le porte depuis un ou deux jours, les appareils utilisés actuellement étant d'un encombrement très réduit.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 36-0538. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

LES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU DIAGNOSTIC ET DU PRONOSTIC DE L'ANOREXIE MENTALE

PAR

N. VIEUX et R. FAU
(Divonne).

De très nombreux travaux ont été consacrés récemment à l'anorexie mentale. Ils offrent tous ce caractère commun de l'avoir envisagée sous l'angle de ses rapports avec la cachexie hypophysaire, maladie de Simmonds. Nous ne pensons pas, certes, que ce soit là une controverse stérile. Mais nous croyons qu'à envisager la question sous son aspect exclusivement biologique et pathogénique, à discuter de cachexie, et surtout de maigreur hypophysaire, on ait trop longtemps abandonné le problème central qui est celui du diagnostic clinique d'une cachexie essentielle.

Étant donné le syndrome clinique de la cachexie et sans préjuger de son origine réelle, est-il possible de dégager des caractères objectifs constants qui permettent, toute autre cause immédiate éliminée, de poser le diagnostic de cachexie ou de maigreur essentielle ?

Tel est le terrain sur lequel nous entendons nous placer.

Or, malgré les apparences, nous ne croyons pas qu'il s'agisse là d'un problème facile, d'un diagnostic évident.

La maladie, en effet, se présente sous deux formes différentes :

a. L'une est la forme classique, complète, de cachexie confirmée, et elle est, en effet, de diagnostic facile. Décrite une fois pour toutes par Dejerine, elle est caractérisée par un amaigrissement impressionnant, accompagné d'un aspect de sénilité précoce, par une aménorrhée totale et une anorexie invincible. Dans cette forme, la sous-alimentation est évidente. Abandonnée à elle-même, l'affection aboutit à la mort par inanition.

b. L'autre est une forme incomplète caractérisée non par la cachexie, mais par une simple maigreur. Dans ce cas, l'affection se manifeste surtout par une symptomatologie d'emprunt, presque toujours digestive, qui masque la véritable nature de l'affection. Cette forme est de diagnostic difficile.

Or nous avons observé que la cachexie classique de Dejerine devient de plus en plus rare, et qu'on rencontre aujourd'hui le plus généralement des formes incomplètes, masquées. Ce sont ces formes frustes que nous voulons décrire, en nous efforçant de montrer que leur diagnostic reste cliniquement possible par l'association de signes digestifs, généraux et mentaux.

I. — Signes digestifs.

Les syndromes de maigreur à prédominance digestive peuvent tout simuler, et en premier lieu des *affections chirurgicales*. Par ordre de fréquence, il faut citer d'abord l'appendicite chronique : sur 11 observations que nous avons pu réunir depuis quatre ans, nous relevons 9 appendicectomies récentes, dont aucune n'avait été motivée par une crise aiguë. Puis viennent les adhérences. Sur nos 11 malades, 4 étaient des multi-opérées, véritables balafrées de l'abdomen, et qui continuaient de souffrir.

Enfin, l'ulcère duodéno-pylorique. Dans notre statistique, nous relevons 2 gastro-entérostomies sans résultat, soit près de 20 p. 100. Parmi les *affections médicales* du tube digestif, ce sont les colites et l'insuffisance hépatique que nous avons relevées le plus souvent : sur 11 malades, 11 avaient suivi, et avec quelle rigueur, un régime d'exclusion et de carence. Pour clore cette liste, déjà trop longue, de causes d'erreurs, il manquait un syndrome mal précisé, mal connu, difficilement diagnosticable : nous l'avons aujourd'hui avec la maigreur hypophysaire dont certains auteurs ont voulu faire une véritable maladie autonome.

Nous croyons cependant que, même dans ces formes moyennes, à prédominance digestive, et avant la période de cachexie, il est possible de faire le diagnostic de maigreur essentielle.

Les troubles digestifs d'emprunt sont gastriques et intestinaux.

a. La *douleur gastrique* n'est presque jamais une brûlure. C'est quelquefois une sensation de crampe, de torsion. C'est, le plus souvent, un sentiment de pesanteur, de malaise postprandial surtout. Elle se différencie très nettement de celle de l'ulcère gastro-duodénal par son caractère permanent et par l'absence de toute évolution par crise. Elle présente aussi

un caractère très particulier : celui d'être génératrice d'anorexie. Ce fait ne s'observe jamais chez l'ulcéreux qui, au contraire, a faim.

Par contre, cette douleur ou ces malaises ressemblent beaucoup à ceux des dyspepsies dont il est pratiquement impossible de les différencier au premier examen. Cependant, l'attention est bientôt attirée par le fait que, à l'inverse des dyspeptiques, ces malades ne sont améliorées par aucun traitement. Et, surtout, il faut se rappeler que la dyspepsie n'est pas une maladie, mais un syndrome. Lorsqu'elle devient assez sévère pour créer de l'anorexie et déclencher un amaigrissement tel qu'il menace bientôt la vie de la malade, on n'a plus le droit de porter le diagnostic de dyspepsie, ni surtout de prescrire un régime : le trouble dyspeptique doit être alors considéré comme le symptôme digestif d'une anorexie mentale et traité en conséquence.

b. Ces malaises gastriques, enfin, sont très souvent rapportés à une ptose, et avec d'autant plus de raison que chez ces malades amaigries l'estomac est toujours plus ou moins abaissé. Le fait, cependant, de porter dans ces cas le diagnostic de ptose, d'ordonner une ceinture et un régime, représente une erreur lourde. La ptose gastrique n'est pas une maladie tant qu'elle ne met pas obstacle à l'évacuation gastrique ; et le cas est exceptionnel. Ce qui compte, c'est non pas le traitement de la ptose, mais la guérison de l'état dyspeptique, de la maigreur, de l'anorexie, c'est-à-dire la réalimentation. Nous avons vu une malade traitée pour ptose pendant des années et, de fait, l'estomac était à quatre travers de doigt en dessous des crêtes. Soumise à des régimes sévères, ne pouvant plus rien digérer et particulièrement les liquides, elle en était arrivée à un état avancé de maigreur. Dès le huitième jour de sa cure, elle absorbait quotidiennement 2 litres et demi de lait ; quinze jours plus tard, elle les digérait sans difficulté. Quelques mois après, guérie, cette jeune fille mangeait et buvait comme tout le monde.

A l'examen radioscopique, son estomac était toujours aussi ptosé. En réalité, il s'agit dans ces cas d'un syndrome dyspeptique masquant une anorexie essentielle, et dont la ptose n'est en rien responsable.

c. La douleur gastrique peut s'accompagner de *vomissements*, et l'on conçoit qu'alors le diagnostic devienne plus délicat. Ces vomissements, cependant, ont des caractères bien particuliers. Ce ne sont pas les nausées matinales que l'on observe au cours des dyspepsies d'origine hépato-biliaire, ni davantage les vomissements à horaire régulier qui viennent mettre un terme à la brûlure de l'ulcère du pylore, et moins encore les grands vomissements de stase des sténoses organiques. Ce sont des vomissements électifs. La malade rejette certains aliments, à l'exclusion de tous autres. A cet égard, le lait, les épinards et les choux sont toujours rejetés par ces malades. Le jambon et la purée de pommes de terre ne le sont jamais. Telle malade ne vomit que les légumes et les fruits ; telle autre, les viandes rouges. Celle-ci, qui ne supporte pas les haricots verts, gardera parfaitement le lard gras. On finit par avoir l'impression que la malade s'est constitué un système diététique. Dès qu'on veut l'en faire sortir, le vomissement apparaît comme une véritable réaction de défense.

Parfois, cependant, il ne s'agit pas de vomissements électifs, mais *massifs* : la malade rejette tout ce qu'on lui fait absorber. En l'absence de signes cliniques et radiologiques de sténose serrée, en l'absence de signes d'une affection neurologique telle que le tabes, quoi de plus caractéristique cependant que ces vomissements incoercibles, précoces, inexplicables. Ce sont bien là les vomissements de l'anorexie, et l'épreuve du traitement viendra bien en confirmer l'origine. On ne vient à bout de ces vomissements que par l'isolement absolu. La malade absorbera son lait sous les yeux du médecin ou d'une infirmière qualifiée qui empêchera le vomissement par un ordre impératif : la surprise, le choc arrêtent le vomissement en route et, au bout de quelques jours, il ne se produit plus.

d. La *symptomatologie intestinale* de l'anorexie se présente sous deux aspects principaux : la douleur fixe et l'état spasmodique, souvent associés.

La *douleur abdominale* présente des caractères très remarquables : elle siège toujours à droite, au-dessus de la région appendiculaire proprement dite. Elle est fixe, permanente, invariable. Elle est souvent en rapport avec l'heure des repas, mais elle est précoce : tout se passe comme si cette douleur, de siège visi-

blement abdominal et colique, était gastrique par son horaire : il y a là une discordance qui donne souvent l'éveil.

La fixité de la douleur est aussi très remarquable : rien des phénomènes douloureux variables, souvent diffus, évoluant toujours avec des périodes d'accalmie, coupées de véritables crises de douleurs et de nausées que l'on observe dans l'appendicite chronique. Une douleur fixe, inexorable, permanente, qui suggère l'idée d'un obstacle. On conçoit que l'on en vienne à discuter la possibilité d'adhérences. Mais, ici encore, on ne tarde pas à découvrir la fissure : cliniquement, on ne trouve jamais de signes de stase et moins encore de symptômes subocclusifs, type Kœnig, qu'il serait logique d'observer. Radiologiquement, le transit est toujours normal, le remplissage s'effectue sans difficulté : aucun aspect de sténose. Que penser alors d'une douleur fixe, qui ne saurait être appendiculaire, qui n'est pas due à une bride et ne s'accompagne d'aucun signe de lésion de la muqueuse ? Le diagnostic déjà s'oriente que les signes généraux viendront confirmer.

Il reste, enfin, que parfois ces malades se présentent avec un intestin très douloureux dans son ensemble. En réalité, elles ne se plaignent, en général, que d'une douleur assez localisée, mais on est surpris, à l'examen, de palper un cadre colique tendu, spasmé, dur et gargouillant, roulant sous les doigts à travers la paroi amaigrie. Dans ces cas, le diagnostic de colite a déjà été fait, et de colite tenace, que n'ont améliorée aucun régime ni aucun traitement. Cependant, on ne peut, en général, mettre en évidence aucun signe objectif de colite : il existe souvent de la constipation, mais jamais, ou presque jamais, d'épisode de diarrhée vraie; les selles ne contiennent ni mucus, ni pus, ni sang, le dosage y révèle un taux normal d'acides organiques.

Ainsi, à examiner de plus près les troubles digestifs qui masquent la véritable nature du syndrome, on découvre vite des anomalies et des discordances qui attirent l'attention : anomalies dans l'horaire, le siège, l'évolution ; discordance entre la fixité de la douleur et l'absence de signes coprologiques ; discordance surtout entre la pauvreté des désordres organiques et l'importance de la réaction générale.

Ce sont là des éléments négatifs. Le diagnostic d'un syndrome de cachexie est surtout le résultat d'un raisonnement par exclusions successives. Nous savons bien que, lorsque ces malades arrivent chez le spécialiste, l'appendicectomie, la laparotomie ont souvent été faites, qui n'ont pas donné de résultat ; le régime, les traitements médicaux ont été institués sans succès ; tous les examens radiologiques se sont révélés négatifs. Mais nous nous efforçons, précisément, de dégager les caractères discordants et négatifs de tous ces symptômes digestifs pour en tirer les éléments d'un diagnostic clinique précoce. On éviterait ainsi une succession d'actes médicaux et chirurgicaux inutiles, cependant que l'état s'aggrave, inexorablement.

Ce caractère négatif et discordant devient véritablement flagrant lorsque l'on compare la bénignité, la banalité des signes digestifs à l'importance et à la gravité de la réaction générale.

II. — Signes généraux.

Parmi les signes généraux, nous ne retiendrons pas l'*aménorrhée*, parce qu'elle n'est pas, dans ces formes incomplètes, un signe constant. Cependant, lorsque les règles sont suspendues de façon précoce, le symptôme est de très grosse valeur avec cette restriction que les causes d'aménorrhée sont nombreuses et que l'arrêt des règles ne prend toute sa signification qu'associé avec la maigreur et l'anorexie.

La *maigreur*, dans les formes qui nous occupent, n'a pas de valeur absolue. Une jeune fille peut peser 40 kilogrammes et n'être pas une anorexique. Mais l'*amaigrissement*, par contre, mérite que l'on s'y arrête. Qu'une malade, qui pesait en janvier 55 kilogrammes, en vienne, à la suite de troubles dyspeptiques assez vagues, à peser en juin 44 kilogrammes (ces chiffres sont ceux d'une de nos observations), voilà un fait dont l'importance est considérable et qui conduit à se demander si le régime alimentaire est suffisant.

L'*anorexie*, trouble essentiel, base même de la maladie, n'est pas toujours évidente. Il faut y penser pour la découvrir, et nous avons montré comment on est conduit à y penser. Il est un symptôme cependant, voisin de l'anorexie, mais plus facile à découvrir et que la malade révèle volontiers, sans méfiance,

quand on l'interroge : c'est la perte de la sensation de soif. Ces malades ne boivent pas et n'éprouvent pas le besoin de boire. Article de foi de leur système diététique ou trouble métabolique mal connu ? En tout cas, le fait demeure. Zondek le note au chapitre « Cachexie hypophyséoprive » de son *Endocrinologie*, et ajoute : « Ce trouble est partiellement rattaché aux modifications psychiques, il ne s'explique pas de façon satisfaisante par le trouble du métabolisme de l'eau et du sel. »

Mais la même malade, qui avoue qu'elle n'a pas soif, ne veut pas convenir de la perte de la sensation de faim. La malade cache son anorexie, et son entourage, le plus souvent, n'y a pas prêté attention. Il faut quelques jours d'observation, de surveillance, de visites inattendues pour la déceler. Découverte, surveillée, il n'est pas de ruses que la malade n'invente pour faire croire qu'elle mange... Et jusqu'au vomissement derrière la porte verrouillée.

Pour qui la découvre enfin, l'anorexie, avec la sous-alimentation qui en est la conséquence, apparaît comme le fait essentiel et anormal, hors de proportions d'avec les troubles digestifs observés et, en un mot, inexplicable. C'est elle qui, chez ces malades venues chez le spécialiste pour des troubles digestifs, conduit inévitablement à reprendre et à analyser les éléments psychiques du syndrome. Aussi, est-ce en fonction de l'anorexie que nous allons étudier les signes mentaux de la maladie.

III. — Signes mentaux.

Considérée sous cet angle, l'anorexie n'est pas le résultat de la *douleur*. On connaît bien cette restriction alimentaire qui naît de la peur de souffrir chez les ulcéreux gastriques par exemple. Mais la douleur, chez les anorexiques, n'atteint jamais à cette intensité. La peur de souffrir, qui expliquerait à la rigueur une certaine restriction alimentaire, ne peut raisonnablement motiver les régimes de famine auxquels s'astreignent ces malades, surtout à partir du moment où on leur a montré le danger mortel auquel elles s'exposent : c'est à ce point qu'apparaît la note psychique.

L'anorexie n'est pas davantage la conséquence de la *crainte anxieuse*. Car ces malades, qui se prétendent toujours incurables (et elles citent toutes les expériences décevantes auxquelles elles se sont soumises) ne veulent jamais croire, par un étrange paradoxe, à la gravité de leur mal réel. On ne retrouve rien chez elles de la crainte diffuse des anxieuses, ni davantage de l'appréhension précise des phobiques. Et ce caractère différentiel fournit au diagnostic un appoint précieux. A considérer l'obstination invincible avec laquelle elles se défendent, l'aveuglement forcené qu'elles mettent à ne pas mesurer les conséquences de leur anorexie, on se demande à quelles sources ces malades vont puiser leur confiance en elles-mêmes. Peut-être sentent-elles, à la limite de leur conscience, ce qu'il y a de volontaire dans leur attitude et croient-elles qu'elles pourront toujours bien s'arrêter à temps ? Cela est si important que, dans bien des cas, une anorexique à qui on a réussi à faire partager la crainte que l'on éprouve de sa fin prochaine est prête à faire l'effort nécessaire pour guérir.

L'anorexie, enfin, n'est pas le résultat d'un état de fatigue profonde. Ces malades ne sont pas des asthéniques, bien au contraire. Sans cesse en mouvement, toujours occupées à quelque chose, elles sont la proie d'une activité fébrile qui, aux stades plus avancés, forme, avec leur état de maigreur, un contraste véritablement saisissant. Si l'on songe à la fatigue, à l'état d'asthénie qui accompagnent presque toutes les affections du tube digestif, on aperçoit qu'il y a là encore un signe différentiel de valeur.

L'anorexie n'est pas la conséquence de la douleur, ni de l'anxiété, ni davantage de l'asthénie. En discordance complète avec l'importance des désordres organiques observés, elle est en réalité le résultat d'une certaine interprétation, par la malade, de son trouble digestif, non pas dans le sens de gravité, mais dans celui de rareté. Son affection organique, étonnante, exceptionnelle, à laquelle personne ne comprend rien, qui défie toute thérapeutique, la place dans une situation exceptionnelle et digne d'un intérêt de tous les instants. La réaction de l'anorexique vis-à-vis de son milieu donne véritablement à la maladie son caractère psychique particulier. Il n'est pas d'anorexique qui ne soit accompagnée de sa mère. Il n'y a pas de famille qui ne voue à son anorexique une espèce d'admiration désespérée.

Ces malades, cependant, veulent se soigner et prétendent aspirer à la guérison, mais elles n'admettent que les thérapeutiques exceptionnelles et qui respectent leur anorexie. A cet égard, leurs préférences vont toujours à la chirurgie par tout ce que l'acte opératoire comporte de grave, d'émouvant et d'un peu théâtral. C'est ainsi qu'elles forcent la résistance du chirurgien et finissent par obtenir leur appendicectomie.

Parmi les thérapeutiques médicales, c'est toujours à la diététique que la malade s'adresse. Existe-t-il meilleur moyen de se mettre à part que de ne pas manger comme tout le monde ? Nous savons bien que, souvent, la prescription d'un régime trop sévère est à l'origine de l'anorexie (et, à cet égard, il faut souligner le danger des régimes déchlorurés trop prolongés). Mais, le plus souvent, c'est la malade qui sollicite, insinue, impose le régime. C'est elle qui, de semaine en semaine, en accentue la rigueur. Elle a minutieusement analysé son chimisme intestinal, elle connaît les aliments qui fermentent. Elle ne peut supporter que certains légumes verts, très peu, et quelques fruits très mûrs. Assurée de sa théorie diététique, forte de la position privilégiée qu'elle s'est ménagée dans sa famille, l'anorexique est prête à tout pour se défendre. C'est pour se défendre qu'elle ment, qu'elle dissimule la sous-alimentation d'abord, puis, celle-ci découverte, qu'elle cache les aliments qu'on lui présente, qu'elle vomit le lait qu'on lui fait boire. Il ne s'agit pas là, comme on l'à écrit, d'une réaction de défense provoquée par un trouble primitif et en quelque sorte organique de l'appétit. L'anorexique ment pour défendre son point de vue, parce qu'elle est sûre d'avoir raison, et aussi parce que rien n'est humiliant, pour une jeune fille atteinte depuis des années d'une affection organique exceptionnelle, que de guérir le plus simplement du monde en absorbant une bonne ration quotidienne de lait. Il y a là une question d'amour-propre que l'on doit s'efforcer de ménager si l'on veut réussir.

A la base du syndrome, il y a bien, comme dans la forme classique, un choc émotif ou un conflit familial qui a amené la malade à se réfugier, à s'établir dans une position exceptionnelle. Mais les moyens ont changé, car la malade obéit pour les choisir aux idées qui sont dans l'air, au courant de l'opinion, en un mot à la mode.

Autrefois, la coquetterie, le snobisme de la pâleur, l'aspect intéressant de la phtisique, le romantisme de l'anémique faisaient les maigreurs « essentielles ».

Aujourd'hui, le règne de la chimie, des rayons X et de la chirurgie ont créé les anorexies à prédominance digestive.

Demain, sans doute, fleuriront les maigreurs endocriniennes.

Mais n'importent le masque et les moyens d'expression, l'état psychique demeure qui achève de caractériser ces anorexies. Il est fait d'abord d'un utilitarisme semi-conscient, qui sert obscurément les besoins de la cause. Il est fait aussi, d'une certaine façon, non pas de souffrir (ces malades ne sont pas des hypersensibles), mais de ressentir. Il est fait, enfin, d'une aptitude particulière à réagir aux événements extérieurs par des manifestations pathologiques.

IV. — Signes évolutifs.

Cette constitution psychique particulière n'est pas, d'ailleurs, d'apparition récente. Elle existe chez ces malades bien avant que la maigreur et l'anorexie ne se révèlent. A fouiller leur passé, leur vie d'enfant et d'écolière, on retrouve toujours les mêmes tendances.

L'étude minutieuse des *antécédents* révèle aussi que, dans bien des cas, l'épisode morbide actuel n'est pas le premier en date. On retrouve presque toujours des périodes à demi oubliées de fatigue. Telle malade fut soignée à quinze ans pour anémie. Telle autre, surmenée, dut interrompre ses études. A fouiller patiemment ces épisodes pathologiques, on découvre toujours deux symptômes quasi constants : l'irrégularité des règles et l'amaigrissement. Aucun d'eux, certes, n'a de grande valeur intrinsèque, mais, lorsqu'on met au jour un ou deux épisodes de fatigue mal expliquée, accompagnée d'un arrêt des règles qui a duré deux ou trois mois et d'un amaigrissement anormal de plusieurs kilogrammes, le fait prend, du point de vue diagnostique, une importance de premier plan.

Il faut enfin insister, du point de vue évolutif, sur la qualité des guérisons que l'on observe chez ces malades. Correctement traitée, et le

traitement doit être de longue durée si l'on veut éviter les rechutes, la maladie guérit, et guérit d'une façon complète. Il est vraiment remarquable de revoir à quelques années de distance ces anorexiques guéries : telle jeune fille dissimulée, sournoise, menteuse, qui a fait pendant des années le désespoir de sa famille, devient, pour peu que les circonstances lui soient favorables, une jeune femme gaie, ouverte, mentalement normale.

Tels sont ces symptômes digestifs et généraux, si particuliers, qui, associés à l'existence d'une constitution mentale bien spéciale, étayés par des antécédents pathologiques indiscutables, forment un tout cohérent, une maladie autonome et bien individualisée sur le plan clinique. Dans quelle mesure les examens de laboratoire peuvent-ils apporter leur contribution au diagnostic ?

V. — Signes biologiques.

M. Loeper et J. Brouet-Sainton en ont fait récemment l'étude critique (1).

L'étude du *métabolisme basal* donne à ce point de vue des renseignements importants : il est constamment diminué chez ces malades.

Le taux du sucre sanguin est constamment abaissé.

Enfin, la cholestérinémie serait toujours élevée.

Mais l'étude plus complète de la valeur de ces résultats révèle aussitôt la nécessité de bien séparer deux cas, suivant que l'on considère les cachexies confirmées ou, au contraire, les formes frustes, les formes de début.

Du point de vue diagnostic, c'est à l'étude des formes frustes qu'il est surtout intéressant d'appliquer les méthodes de laboratoire. Or, précisément dans ces cas, ces épreuves se révèlent insuffisamment sensibles.

Pour le métabolisme basal, on sait qu'une variation de résultat entre + et — 10 p. 100 doit être tenue en clinique pour négligeable, et qu'on ne peut parler d'abaissement qu'à partir de — 15 ou — 20.

La même remarque s'applique au sucre sanguin. Une hypoglycémie à 0,90, par exemple, n'apporte aucun élément nouveau. Comme l'ont bien montré E. May et Layani (2), cette hypoglycémie n'a de valeur que par rapport à l'hyperglycémie que l'on observe dans les cachexies de croissance. Signe différentiel d'appoint, l'hypoglycémie n'a pas la valeur d'un test de diagnostic positif. Par contre, l'abaissement de la flèche d'hyperglycémie provoquée, décrit par Augier et Cossa (3), semble beaucoup plus intéressant : mais il n'a pas été vérifié encore, à notre connaissance, sur les formes de début.

Enfin, l'hypercholestérinémie soulignée par les mêmes auteurs ne nous apparaît pas plus concluante dans les formes frustes. On sait, en effet, que le chiffre normal de cholestérine fixé classiquement à 1gr,50 semble être trop bas, et que les chiffres de 1gr,80, 1gr,90 et même 2 grammes ne peuvent être considérés comme pathologiques.

Au total, et sur le plan du diagnostic, ces épreuves de laboratoire n'apportent pas d'éléments décisifs dans les formes de début.

Dans les formes complètes de cachexie confirmée, de diagnostic évident en général, l'intérêt des épreuves de laboratoire réside surtout dans l'orientation qu'elles peuvent imprimer à l'interprétation du syndrome. Or, dans les formes complètes, l'état de dénutrition, la sous-alimentation extrême à laquelle ces malades sont soumises depuis des mois, et parfois des années, bouleversent les constantes biologiques normales et ôtent toute valeur aux épreuves de laboratoire dès qu'on veut les utiliser à l'appui d'une théorie.

L'état de jeûne se traduit par un abaissement du métabolisme basal, il suffit à lui seul à expliquer les chiffres de — 30, — 40, couramment relevés chez les anorexiques. Nous savons bien que certains auteurs ont voulu à cet égard établir une distinction : le métabolisme basal serait plus abaissé dans la cachexie proprement hypophysaire que dans les états de jeûne simple de l'anorexie mentale. Nous nous refusons à baser un diagnostic différentiel de cette importance sur un écart de 5 à 10 p. 100 dans le résultat du métabolisme.

De même, on ne saurait trouver remarquable une hypoglycémie découverte chez une malade en état de dénutrition avancé.

Pour la cholestérinémie, Augier et Cossa, qui ont souligné son augmentation, notent

(1) *Le Progrès médical*, 9 octobre 1937.

(2) *Soc. méd. des hôpitaux*, 1929, p. 302.

(3) *Journ. méd. franç.*, n° 10, octobre 1936.

qu'elle s'abaisse quand la malade guérit. Ils remarquent que cette variation a quelque chose de paradoxal, et concluent qu'elle ne peut s'expliquer que par un trouble de l'appétit. Nous avons observé, chez une de nos malades, une variation beaucoup plus remarquable encore et portant sur une constante biologique beaucoup plus fixe que la cholestérinémie : l'azotémie. Chez une anorexique de vingt-neuf ans, arrivée au dernier degré de la cachexie et nourrie depuis six mois de fruits et de bouillons de légumes, nous avons trouvé une azotémie de 1gr,45. Après trois mois d'alimentation normale, carnée, et une augmentation de poids de 12 kilogrammes, l'urée sanguine s'était abaissée à 0gr,37. Cette évolution paradoxale de la cholestérinémie et de l'azotémie ne peut s'expliquer que par un véritable processus d'autophagie chez des malades épuisées, qui vivent depuis des mois sur leurs réserves.

Ainsi les examens de laboratoire traduisent en fait la dénutrition. Toute autre interprétation reste aujourd'hui prématurée.

Ainsi, que l'on s'adresse au fait d'observation clinique ou au critère biologique, on est toujours ramené à la sous-alimentation. Et la sous-alimentation n'est que la conséquence de l'anorexie, phénomène psychique indissolublement lié à un ensemble de troubles psychiques, à une véritable constitution mentale pathologique.

Conclusion.

Le syndrome de maigreur essentielle, dans sa forme complète ou sous ses aspects frustes, nous apparaît suffisamment caractérisé par un ensemble de symptômes digestifs, généraux, psychiques et biologiques pour que le diagnostic soit toujours possible.

A s'en tenir aux faits observés, ce syndrome de maigreur est le résultat de la sous-alimentation, c'est-à-dire de l'anorexie. La réalité clinique de l'anorexie mentale ne saurait être discutée. Sur le plan clinique et pratique, l'anorexie mentale ne relève que de la psychiatrie.

Est-il possible d'aller plus loin ? Le syndrome mental étant bien défini dans toutes ses formes cliniques, est-on autorisé à lui chercher un substratum biologique ? Oui, sans doute, mais à condition de ne pas s'enfermer dans le dilemme cachexie hypophysaire-anorexie mentale. On a décrit, deux ou trois fois, sur des cas d'autopsie, une dégénérescence et une sclérose des cellules hypophysaires, et on a voulu rattacher, à ce processus anatomique de destruction cellulaire, des symptômes cliniques qui, sous l'influence d'un traitement simple, guérissent le plus souvent. Le moins que l'on puisse dire est qu'une question ainsi posée ne comporte pas de réponse.

Si l'on admet, et il est difficile de ne pas l'admettre, la réalité du syndrome psychique d'anorexie mentale, le seul véritable problème est celui de la constitution ou, si l'on préfère, du tempérament de ces malades. Le véritable intérêt des rapports entre l'anorexie mentale et la cachexie hypophysaire, c'est que nous avons là, peut-être, une chance de saisir un lien, un point de contact entre un problème mental et une donnée biologique. Et on ne peut pas ne pas être troublé par le fait que l'expression clinique du trouble mental est ici toujours d'ordre nutritif, métabolique. Il y a là peut-être une corrélation entre une certaine façon de ressentir et de réagir, et un mode particulier de fonctionnement des centres neuro-végétatifs diencéphaliques. C'est sur ce plan que l'on peut situer, peut-être, le problème anorexie mentale-cachexie hypophysaire, et, sur ce plan, n'est-il pas prématuré de vouloir déjà conclure ?

Traitement.

Reste l'objection thérapeutique : adopter cette attitude d'attente et de recherches devant le problème de l'anorexie, n'est-ce pas priver délibérément ces malades de l'appoint du traitement opothérapique spécifique ? M. Loeper a déjà abordé le problème avec l'un de nous (1).

L'hormonothérapie spécifique est-elle utile dans le traitement de l'anorexie mentale ? Nous ne le croyons pas. Nous ignorons encore dans quelle mesure l'opothérapie ou l'hormonothérapie peuvent modifier le terrain et guérir l'anorexique avant que son anorexie ne se manifeste. Mais, le syndrome constitué, l'ap-

(1) M. Loeper et R. Fau, *Monde médical*, 1er octobre 1936.

point de la thérapeutique hormonale nous apparaît négligeable.

Nous avons toujours, ou presque toujours, vu les anorexiques traitées par l'isolement, la psychothérapie, la réalimentation, guérir, l'anorexie céder, les règles reparaître, sans qu'il ait été fait appel aux prolans. Cela ne veut pas dire que nous avons toujours guéri toutes nos malades. Le facteur personnel est dans ces cas très important, et aussi l'appoint de circonstances favorables. Mais nous avons vu d'autres réussir, et par les mêmes méthodes, là où parfois nous avions échoué. Si la famille ne se décourage pas au premier échec, si elle est décidée à aller quand il le faut (et cela est rare) jusqu'à l'internement, le succès est, en fin de compte, inévitable.

Par contre, nous n'avons jamais vu guérir une malade par la seule opothérapie, et nous n'avons pas relevé un seul cas de guérison dans la littérature par la seule opothérapie. Toutes les malades guéries par les extraits ou les hormones hypophysaires l'ont été en clinique, séparées de leur famille, réalimentées méthodiquement, et sous surveillance médicale (nous allions écrire : sous psychothérapie) quotidienne.

Mais que risque-t-on, avons-nous lu, à associer au traitement classique un peu d'opothérapie ? Il y a d'abord le temps perdu.

Mais surtout nous croyons que le traitement par les extraits hypophysaires (ou par des hormones d'extraction urinaire) actifs n'est pas sans danger.

Théoriquement, il est dangereux d'administrer de fortes doses d'hormone lorsque l'on n'est pas absolument sûr que le fonctionnement de la glande en cause est vraiment déficient. Collip et Anderson (1) ont montré que l'injection d'hormone thyréotrope à un chien provoque une élévation du métabolisme. Mais, si l'on poursuit le traitement, on voit bientôt le métabolisme diminuer et passer en dessous de la normale. Aussi ces auteurs ont-ils introduit la notion d'anti-hormone développée par introduction d'hormone dans un organisme non déficient. Ainsi, et dans l'hypothèse où le syndrome ne serait pas d'origine hypophysaire, on risque, par l'administration d'hormones, d'abaisser encore chez une anorexique le taux du métabolisme.

Pratiquement, nous avons noté par deux fois les mauvais résultats de l'opothérapie chez ces malades.

Chez une anorexique en pleine amélioration (elle gagnait 1 kilogramme par semaine), nous avons voulu associer au traitement classique l'administration d'hormone gonadotrope. Dès la première injection, la malade accusa une vive douleur abdominale et un état de malaise général. Le résultat fut une rechute avec reprise de l'anorexie et amaigrissement de 1kg,200 en huit jours. Nous n'avons pas poursuivi notre tentative et, un mois plus tard, la malade nous quittait guérie.

Faut-il admettre que, chez cette malade en pleine amélioration, et chez laquelle il était logique d'espérer une renaissance très prochaine du cycle ovarien, l'injection d'hormone avait été faite à contretemps ? Nous ne pouvons conclure.

Notre deuxième expérience a été plus démonstrative. Il s'agissait d'une malade, anorexique grave, chez laquelle nous avions conclu à un état de débilité mentale tel que la cure classique de psychothérapie raisonnée nous apparaissait impossible. Nous décidons donc d'entreprendre immédiatement un traitement opothérapique, nous réservant d'amener progressivement et insensiblement la malade à se réalimenter. La tentative, poursuivie pendant trois semaines, se solda par un échec. La malade maigrissait toujours, et il fallut bien se rendre à l'évidence : nous avions fourni à notre malade de nouvelles armes contre nous et créé de toutes pièces une forme endocrinienne de l'anorexie. La cure classique fut alors entreprise et réussit.

Ainsi, du point de vue thérapeutique comme du point de vue clinique, il faut s'en tenir à la conception classique de l'anorexie, maladie mentale, ce qui ne veut pas dire que, sur le plan biologique, il soit interdit de chercher plus avant.

---

(1) *Lancet*, 1933, I, 347.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE BISANNUELLE

LA PHARMACOLOGIE EN 1939 (1)

PAR

le professeur M. TIFFENEAU

I. — *LIVRES ET MANUELS NÉCROLOGIE*

Depuis notre dernière Revue, qui remonte à 1937, aucun ouvrage pharmacologique important n'a été publié en langue française. Deux nouveaux manuels ont paru en langue allemande, l'un en 1938, le *Lehrbuch der Pharmakologie, Toxikologie und Arzneimittelverordnung*, par E. Starkenstein (Deutickel, Leipzig et Vienne, 1938) ; l'autre, en 1939, le *Lehrbuch der Pharmakologie*, par F. Eichholtz (Springer, Berlin, 1939). Ces deux ouvrages sont analysés séparément dans ce numéro, partie paramédicale.

Le Supplément du *Hefter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie* s'est enrichi au cours de ces deux dernières années de trois nouveaux volumes. Le tome V renferme les articles suivants: *Huile de chaulmoogra et ses dérivés*, par H. Schlossberger (Berlin) ; *Diéthylamide de l'acide pyridine-carbonique* (*coramine*) ; *Pentaméthylène-tétrazol* (*cardiazol*), par F. Hildebrandt (Giessen); *Alcaloïdes du groupe de la harmine* (en anglais), par A. Gunn (Oxford); *Insuline* (en anglais), par E. M. K. Geiling (Chicago), H. Jensen (Baltimore) et G. E. Farrar jr (Philadelphie). Le tome VI comprend : *Poisons animaux*, de O. Gessner ; *Alcaloïdes de l'ergot* (en anglais), par le regretté G. Barger (Edimbourg). Le tome VII comprend : *Fluor et ses composés*, par Roholm (Copenhague) ; *Produits tissulaires vaso-actifs* (callicréine, vagotonine, etc.), par R. Rigler (Francfort).

Chacun de ces volumes est accompagné de table des auteurs et des matières comme l'ont été les volumes du Supplément précédemment parus.

Le professeur Burgi (Berne) a fait paraître un important ouvrage sur la question des associations médicamenteuses *Arzneikombinationen*, qui est, comme on le sait, le principal problème de toute sa vie ; nous l'analyserons plus loin. Signalons enfin les *Annual Reprint of the Reports of the Council on Pharmacy and Chemistry* que publient depuis de longues années l'American Medical Association, et dont nous avons analysé ceux concernant les années 1936 et 1937.

Enseignement. — Les concours d'agrégation qui ont eu lieu cette année à la Faculté de médecine de Paris ont permis d'instituer six agrégés de physiologie, cinq agrégés de chimie et cinq agrégés de physique. On voit que le recrutement de ces sciences se trouve largement assuré, et nous devons regretter qu'il n'en soit pas de même pour la pharmacologie. La situation de cette science dans notre pays est, en effet, nettement défavorable au point de vue de son recrutement. Non seulement nous ne disposons que de quatre chaires pourvues de titulaires (Paris, Marseille, Montpellier et Strasbourg), mais une seule parmi ces chaires, celle de Paris, possède deux postes d'agrégé, encore l'un de ces postes résulte-t-il de la transformation d'une place de préparateur qu'a réalisée en 1930 le titulaire actuel. C'est là une situation très préjudiciable au recrutement des futurs professeurs de pharmacologie, et nous y perdons de précieuses ressources, aussi bien pour l'enseignement que pour la recherche.

Nécrologie. — La pharmacologie a perdu, en ces deux dernières années, plusieurs de ses représentants les plus éminents. Nous avons déjà signalé dans ce journal (2) la mort du professeur Pouchet (Paris) qui était le doyen des pharmacologues du monde entier, et celle du professeur Abel (Baltimore) (3), à qui nous devons tant de travaux importants sur l'isolement des hormones. En novembre 1938 est mort le professeur Sigmund Fränkel, dont on connaît les belles recherches sur la biochimie des lipides, et qui s'est surtout fait connaître par la publication de l'important ouvrage que nous avons signalé dans une de nos revues antérieures, *Die Arzneimitellsynthese*, qui était à sa sixième édition (1927).

La pharmacologie italienne a également payé un lourd tribut à la mort : d'une part, Attilio Bonanni (1869-1938), qui professait la pharmacologie à l'Université de Rome, et qui avait publié de nombreux travaux sur la résorption des différents médicaments dans le tube digestif ; d'autre part, Piero Testoni (1897-1938), professeur de pharmacologie à l'Université de Sienne (Italie), qui s'était occupé surtout de la pharmacologie et de la toxicologie du thallium.

Tout récemment, nous avons eu à déplorer la

(1) Cette Revue fait suite à celles qui ont été publiées annuellement dans *Paris médical* depuis 1928, et seulement tous les deux ans depuis 1933, la dernière ayant paru le 18 septembre 1937. La présente Revue comprend les chapitres suivants : Diurétiques et Diurèse (M. Tiffeneau) ; Anesthésiques locaux (Sivadjian) ; Hypnotiques (Sivadjian) ; Médicaments du système nerveux autonome (Jeanne Lévy). Le dernier chapitre ne paraîtra qu'en partie dans ce numéro, la fin sera publiée dans le numéro suivant.

(2) *Paris médical*, 1938, n° 29, p. 47 (16 juillet).

(3) *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, 241-250, article nécrologique de Geiling et Evans.

mort brutale du professeur Zunz (Bruxelles) (1) qui fut terrassé en quelques jours par une septicémie des plus grave. Il était, depuis 1919, professeur de pharmacodynamie et de thérapeutique à la Faculté de médecine de l'Université de Bruxelles. Ses principaux travaux ont porté d'une part sur la digestion des protides et sur les substances à action diurétique, notamment dans le groupe des alcaloïdes de l'ergot.

Dans la partie paramédicale, j'ai consacré quelques pages à mes souvenirs personnels sur le professeur Victor Pachon, dont la mort a déjà été annoncée ici même par Pierre Gley. J'ai tenu à écrire cet article non seulement parce que mû par un sentiment de piété scientifique, mais aussi parce que Pachon avait grandement servi la pharmacologie, à la fois en lui consacrant de nombreuses recherches (caféine, chloroforme, cocaïne, choline, vératrine), et en lui recrutant des adeptes, parmi lesquels Busquet, Launoy, Richaud et moi-même.

II. — DIURÈSE ET DIURÉTIQUES

Depuis ma dernière revue (2) sur les diurétiques, la pharmacologie de la diurèse s'est enrichie de certaines acquisitions concernant le mécanisme de la formation de l'urine normale, ainsi que de l'urine éliminée sous l'action des substances médicamenteuses.

La théorie de Cushny (3) sur la filtration glomérulaire et la résorption tubulaire se trouve au départ d'une série de travaux de Richards (4) dont le premier date de 1924 (5). Par microponction des glomérules et des tubules, ainsi que par diverses méthodes histo-physiologiques, les chercheurs américains ont réussi à prélever et à examiner séparément le liquide sortant de la capsule de Bowman et des différentes portions tubulaires. Les résultats ont confirmé la théorie de Cushny. Le liquide de la capsule de Bowman présente tous les caractères d'un ultrafiltrat de plasma ; il contient tous les principes cristalloïdes du sang, y compris le glucose, à la concentration où ceux-ci se trouvent dans le plasma sanguin. L'urine « initiale » ainsi formée devient « définitive » au cours de son passage par les tubuli par suite d'une résorption qui est totale pour le glucose, et qui est partielle pour les autres constituants, comme l'eau et les électrolytes. On a pu également préciser les portions des tubuli où la résorption des constituants s'effectue d'une façon plus intense. Ainsi les chlorures sont résorbés dans les portions proximales (6). Il en est de même du glucose ; on constate en effet que le pouvoir réducteur de l'urine initiale décroît graduellement pour disparaître dans les parties distales, alors qu'après phloridzine, qui vraisemblablement suspend la résorption du glucose, le pouvoir réducteur croît régulièrement avec les progrès de la concentration tubulaire (7). Quant à la réaction de l'urine, qui est alcaline, comme celle du plasma et de son filtrat glomérulaire, elle reste alcaline dans les portions proximales, mais elle devient acide dans les portions distales, sans doute par une résorption progressive de bicarbonate de soude (8).

A la différence des substances à seuil dont la résorption semble être réglée par leur taux dans le plasma circulant, d'autres substances, une fois éliminées par les glomérules, ne sont en aucun cas résorbées dans les tubuli. Ces substances sont la créatinine (9), l'inuline (10, 11) etc., et même le glucose chez l'animal phloridziné. La non-résorption de ces substances a permis à Rehberg (9) et récemment à Govaerts (12) d'évaluer indirectement l'influence exercée par les diurétiques sur les quantités de liquide provenant de l'ultrafiltration glomérulaire, ainsi que sur l'intensité de la résorption tubulaire. La méthode de Rehberg a été employée non seulement en clinique, mais aussi en pharmacologie, pour la détermination du siège d'action des diurétiques. Les expériences de Schmitz (13), confirmées par celles de Hiratsuka (14), ont montré ainsi que les **diurétiques puriques** augmentent la filtration glomérulaire sans modifier la résorption tubulaire.

Quant aux **diurétiques mercuriels**, ils interviendraient à la fois par une augmentation de la filtration glomérulaire et par une diminution de la résorption tubulaire ; mais, tandis que, pour

(1) *Bruxelles médical*, 1939, n°33, 18 juin, p. 1046. Article du professeur La Barre.

(2) TIFFENEAU, *Paris médical*, 1928, p. 551. Cette Revue fut complétée la même année par une conférence détaillée sur « Les nouveaux médicaments diurétiques », parue dans les « Leçons du dimanche » du professeur Carnot, Paris, Baillière, 1929, p. 148-176.

(3) CUSHNY, *The Secretion of Urine*, Londres, 1917.

(4) RICHARDS et coll., *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 111-173.

(5) RICHARDS et WEARN, *Am. J. Physiol.*, 1924, 71.

(6) RICHARDS ET WALKER, *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 113.

(7) WALKER et HUDSON, *Ibid.*, 1937, **118**, 130.

(8) MONTGOMERY et PRINCE, *Ibid.*, 1937, **118**, 144.

(9) REHBERG, *Biochem. J.*, 1926, **20**, 447, 462.

(10) RICHARDS, BOTT, WESTFAL, *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 281-298.

(11) FORSTER, *J. Cellule and Comp. Physiol.*, 1938, **12**, 213, 222.

(12) GOVAERTS, *II° Congrès de l'insuffisance rénale* (Évian), 1938, Paris, Masson, p. 57.

(13) SCHMITZ, *J. of Clin. Invest.*, 1932, **11**, 1075-1097.

(14) HIRATSUKA, *Tokohu J. Exp. med.*, 1937, **31**, 153-170.

certains auteurs celle-ci serait prépondérante, pour d'autres (1), il y aurait surtout augmentation de la filtration glomérulaire.

Gremels (2) a montré récemment que l'action diurétique de l'urée est également due à ce que, dans l'anse de Henle, il y a inhibition de la résorption non seulement de cette substance, mais aussi de l'eau que celle-ci aurait entraînée si elle avait été résorbée. Cette inhibition se produit jusqu'à ce que le taux de l'urée dans le plasma ne dépasse pas 100 milligrammes p. 100. Si ce taux augmente au-dessus de 200 milligrammes p. 100, on constate l'effet opposé : diminution de la diurèse avec rétention d'urée, et parallèlement œdème rénal avec compression des tubuli.

Certains diurétiques, notamment les **dérivés puriques**, sont susceptibles d'augmenter la perméabilité cellulaire et d'améliorer ainsi la diurèse. Il en est de même de certains ions (H et K) et aussi de quelques substances tensio-actives telles que les alcools supérieurs (3), les sel biliaires ou leurs dérivés (4, 5, 6). On a même proposé d'associer ces substances aux divers diurétiques mercuriels dont ils favorisent l'action sur la filtration glomérulaire, augmentant ainsi la quantité de liquide circulant au niveau des tubuli.

L'étendue de la surface filtrante glomérulaire peut également être modifiée par l'ouverture de glomérules de réserve (7, 8, 9).

Les diurétiques puriques (caféine) provoquent l'ouverture de glomérules normalement inactifs ; celle-ci se produit également lorsqu'on diminue la pression sanguine. L'importance du jeu d'ouverture et de fermeture des glomérules pour la diurèse provoquée a été confirmée récemment encore par Koono (10).

Les résultats obtenus par les recherches microphysiologiques ont donné lieu à des objections qui concernent moins la réalité des faits que la conception mécanique qui en découle pour expliquer le processus de la sécrétion urinaire. Ainsi Hœber (11), ayant constaté la diminution et même la suppression de la sécrétion urinaire sous l'action de petites doses d'un cyanure alcalin, conclut à une sécrétion active non seulement dans les tubuli, mais aussi dans les glomérules. Dans un travail récent, Richards (12), tout en confirmant les expériences de Hœber, en attribue la cause à une constriction des capillaires glomérulaires sous l'action du cyanure. Le spasme vasculaire produit dans le rein de grenouille a pu même être fixé sur les préparations histologiques.

D'ailleurs, le rôle sécrétoire des tubuli est évident chez les animaux aglomérulés. Quant aux animaux dont le rein est pourvu de glomérules, le rôle sécrétoire des tubuli dans l'élimination des divers colorants est également démontré (13, 14). Ainsi la controverse déjà ancienne concernant la sécrétion active et la filtration purement physique reste toujours ouverte, mais sans que l'un des mécanismes puisse exclure l'autre.

En faveur de cette conception éclectique, signalons que Feyel et Viellefosse (15) admettent la filtration physique au niveau des glomérules et une concentration par résorption d'eau et d'électrolytes dans la plus grande partie du système tubulaire, tout en distinguant une véritable sécrétion d'urée et de chlorures au niveau d'une portion proximale nettement délimitée des tubuli (tubes à bordure en brosse).

L'étude du travail énergétique rénal sous l'influence des diurétiques, dont on attendait l'éclaircissement du mécanisme d'action des substances diurétiques, n'a pas donné des résultats nets. Il convient cependant de noter que, d'après les recherches de Van Slyke (16) et Eggleton (17), Brull (18), chez l'animal intact ainsi que sur le rein isolé, l'intensité de la diurèse est indépendante de la consommation d'oxygène de l'organe. Il semble tout à fait curieux que, d'après Chudá (19), des poisons rénaux typiques, comme le $HgCl^2$, la cantharidine, augmentent la consommation d'oxygène de l'organe tout en provoquant de l'anurie, tandis que d'autres poisons qui provoquent également une intoxication rénale caractéristique, comme les sels d'urane et de chrome, produisent une diminution de la consommation d'oxygène de l'organe.

Facteurs rénaux et extrarénaux conditionnant la diurèse. — Nombreux sont les travaux qui, depuis une dizaine d'années, tendent à souligner

(1) Herrmann, Decherd, Erhards, Pearson, Douglas et Roberts, *J. of Lab. and Clin. Med.*, 1937, **22**, 767-779.
(2) Gremels, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, **190**, 207.
(3) Delamare, *Thèse médecine*, Paris (Arnette, 1936).
(4) Pinelle, *Boll. Soc. Med. Bologna*, 1933, 103.
(5) Iacchia, *Rassegna de Terap. e Cat. Chir.*, 1934, **6**, 65.
(6) Marengo et Massimello, *Giorn. Accad. di Med. di Torino*, 1934, **97**, 254.
(7) Heymann et Starr, *J. of Exp. Med.*, 1935, **42**.
(8) Bruhl, *Pflug. Arch. Phys.*, 1928, **220**, 380.
(9) Ascoli, *Policlinico*. 1929, **36**, 149.
(10) Koono, *Jap. J. Med. Sc.*, 1938, **4**, 403-407.
(11) Hœber, *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Verdaungskrankh.*, 1928, **29**, 112.
(12) Richards, Beck, Kempton, *Am. J. Phys.*, 1938, **122**, 667-687.
(13) Gérard et Cordier, *Arch. de Biol.*, 1932, **43**, 367.
(14) Marshall, *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 1.
(15) Feyel et Viellefosse, *Arch. Anat. Microsc*, 1939, **35**, 5.
(16) Van Slyke, Rhoads, Hiller et Alving, *Am. J. Physiol.*, 1934, **109**, 336-374.
(17) Eggleton, etc., *Congrès Int. Phys. Zurich*, 1938.
(18) Brull, *Ibid.*, 1938.
(19) Chuda, *Mitt. Med. Akad. Kioto*, **23**, 55-100.

la prédominance des facteurs extrarénaux dans la réalisation d'une diurèse médicamenteuse ; mais il y a lieu de préciser les conditions. Nous examinerons séparément chacun des facteurs principaux, rénaux et extrarénaux.

Pression sanguine. — Il semble établi qu'une certaine **pression sanguine** générale est indispensable pour le maintien de la circulation urinaire (1). Les pressions au-dessous de 40 millimètres de mercure entraînent l'anurie (2). D'autre part, il semble également établi que les variations circulatoires dans le rein telles qu'elles se manifestent expérimentalement par la méthode oncométrique n'ont pas d'influence sur la diurèse. Ainsi nos conceptions sur l'action circulatoire locale des diurétiques, basées sur les anciens travaux de Goll, doivent être corrigées (3, 4, 5, 6). Cette absence de relation régulière entre la circulation et la diurèse a été constatée non seulement en ce qui concerne la pression hémodynamique, mais aussi pour le débit circulatoire dans le rein. Brings et Molitor (7), qui ont étudié, chez le chien, anesthésié ou non, l'action de différentes substances sur le volume oncométrique du rein parallèlement à la sécrétion urinaire, n'ont pu constater aucun rapport entre la vaso-constriction locale et la diminution de la diurèse (adrénaline et pituitrine), ni entre la dilatation des vaisseaux rénaux et l'accroissement de la diurèse. En effet, la vaso-constriction provoquée par l'injection de pituitrine est de très courte durée, alors que la diminution contemporaine de la diurèse persiste encore une à deux heures après l'injection. De même, la diurèse prolongée par suite de l'administration de dérivés puriques n'est accompagnée au début que par une vaso-dilatation passagère. Les constatations de Brings et Molitor ont été confirmées récemment par Springorum (2) et par Schneider et Springorum (8). Ces derniers auteurs insistent surtout sur l'absence de parallélisme entre la vaso-constriction générale et la diminution de la diurèse. Sans doute, pendant la vaso-constriction produite par l'adrénaline, le sympathol ou l'éphédraline, on observe une diminution du débit qui, pendant un certain temps est parallèle à la diminution de la diurèse ; mais celle-ci persiste longtemps après le rétablissement de la pression et du débit normaux. Notons encore le travail de Van Slyke (9) qui, au cours de la diurèse provoquée par ingestion d'eau, d'urée, etc., n'a jamais constaté l'augmentation du volume du sang circulant dans le rein.

Hydrémie et tension colloïdo-osmotique. — En ce qui concerne le parallélisme souvent constaté entre l'accroissement de la diurèse et l'hydrémie, il semble établi que ce fait n'est pas aussi constant qu'on le croyait autrefois. Ainsi Lebermann (10), qui a effectué de nombreuses expériences chez des individus sains et malades, tout en observant que les diurétiques (aussi bien puriques que mercuriels) et surtout l'ingestion d'eau provoquent après un temps très court une chute de la courbe de l'hémoglobine, c'est-à-dire une augmentation de l'hydrémie. Lebermann a constaté que l'hydrémie n'est pas toujours suivie de diurèse. Decourt, Guillaumin et Sapin (11) ont conclu de même en ce qui concerne l'hydrémie mercurielle ; on ne saurait donc considérer l'hydrémie comme une cause sinon essentielle, du moins exclusive de la diurèse.

Un phénomène qui accompagne habituellement une hydrémie précédant la diurèse provoquée est la diminution de la pression colloïdo-osmotique du plasma circulant. Meyer (12) a observé une diminution constante de la pression colloïdo-osmotique du sang chez des malades après injection intraveineuse de salyrgan, avant et pendant toute la durée de la diurèse provoquée. Toutefois il ne semble pas que l'action diurétique soit en relation régulière et constante avec cette diminution. Le même auteur a constaté ailleurs (13) une augmentation constante de la pression colloïdo-osmotique après injection intraveineuse de théophylline. Cette augmentation s'observe même si elle n'est pas suivie d'accroissement de la diurèse.

Shally (14) a observé, après injection intraveineuse de salyrgan, une augmentation de la fraction albuminique du plasma, parallèlement à une diminution de la teneur en fibrine. L'auteur attribue ce phénomène (qui ne se produirait pas après ingestion d'eau) au passage de liquides tissulaires dans le sang.

Influences des ions. — De nombreux auteurs, surtout Asher et son école (15), ont signalé le passage d'électrolytes dans le sang au cours

(1) NONNENBRUCH, *Erg. d. inn. Med.*, 1924, **26**.
(2) SPRINGORUM, *Pflügers Arch.*, 1938, **240**, 342-347.
(3) CUSHNY et LAMBIE, *J. of Physiol.*, 1921, **25**, 276.
(4) MOLITOR et PICK, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **101**, 169.
(5) JANSSEN et REIN, *Ibid.*, 1927, **128**, 107.
(6) GREMELS, *Ibid.*, 1928, **130**, 61.
(7) BRINGS et MOLITOR, *Ibid.*, 1931, **159**, 710.
(8) SCHNEIDER et SPRINGORUM, *Klin. Woch.*, 1938, II, 1460-65.
(9) VAN SLYKE et coll., *Am. Journ. Physiol.*, 1934, **109**, 336-374.
(10) LEBERMANN, *Erg. d. inn. Med.*, 1930, **38**, 419.
(11) DECOURT, GUILLAUMIN et SAPIN, *C. R. Soc. biol.*, 1936, **123**, 3, 466.
(12) MEYER, *Z. f. klin. Med.*, 1931, **116**, 174-184.
(13) MEYER, *Ibid.*, 1931, **116**, 687-697.
(14) SHALLY, *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1935, **177**, 368-376.
(15) ASHER, *Schweitz. Med. Hschr*, 1929, I, 1-4.

d'une diurèse provoquée. D'après Ascher et Buechler (1), il suffit même de variations insignifiantes de la teneur du plasma en électrolytes pour provoquer la diurèse ; ainsi chez la grenouille une augmentation de la concentration en chlorure de sodium de 0,03 à 0,05 produit un accroissement de la diurèse. Nogushi (2) a signalé l'augmentation du taux de potassium dans le sang après injection de novasurol, et Curtis (3) a observé le passage constant de chlorures tissulaires dans le sang au cours de la diurèse provoquée par les dérivés puriques. D'après Dresel et Leitner (4), le taux de la diurèse après ingestion d'eau ou de solution salines se montre fonction du régime qui a précédé l'expérience. Après une diète pauvre en chlorure de sodium, l'ingestion d'eau ou de solutions salines n'améliore pas la diurèse ; par contre, lorsque le régime préalable a été riche en chlorure de sodium on obtient après ingestion des mêmes liquides une diurèse intense.

Enfin nous avons signalé nous-même la curieuse action adjuvante des ions H (acides ou sels provoquant l'acidose) non seulement dans la diurèse par les dérivés mercuriels, mais aussi dans la diurèse purique ou posthypophysaire (5). L'importance de l'acidose pour l'effet diurétique est montrée également par l'observation de Ceruti (6), qui a constaté pendant la diurèse par le novasurol un déplacement du *p*H du plasma vers l'acidité, en même temps qu'une diminution de la réserve alcaline.

Influences hormonales. — La plupart des hormones, en exerçant une influence directe ou indirecte sur le mouvement des liquides tissulaires de l'organisme, peuvent par cela même influencer la diurèse ; mais il ne semble pas qu'il y ait lieu d'envisager les actions hormonales comme intervenant dans le mécanisme d'action des substances diurétiques.

L'une des plus connues, l'hormone thyroïdienne, en accélérant le métabolisme intermédiaire et en défixant l'eau et les électrolytes des tissus, tend à augmenter la masse d'eau circulante (hydrémie) et à favoriser la diurèse. Dans certaines conditions pathologiques comportant un hypofonctionnement de la glande thyroïde, l'administration de thyroxine ou d'extrait thyroïdien, qui, cependant, n'ont aucune action directe sur l'élimination rénale, peuvent accroître notablement la diurèse Chez le chien normal, une solution de chlorure de sodium, injectée par la voie sous-cutanée, est totalement éliminée en quelques heures, alors que, chez l'animal thyréoprive, la même solution forme, au lieu d'injection, un œdème persistant et n'est éliminée qu'après quarante-huit heures (7).

On conçoit, d'autre part, que l'hormone parathyroïdienne, en augmentant le taux du calcium dans le sang, puisse, comme le fait le calcium introduit directement dans la circulation, provoquer une désimbibition des protéines, d'où hydrémie et amélioration de la diurèse. Inversement, lorsqu'il y a rétention d'eau dans la musculature par administration d'insuline, il y a diminution de l'hydrémie et, par conséquent, une diurèse moindre.

En résumé, toutes ces influences hormonales s'exercent en dehors du rein ; l'existence d'une hormone diurétique à action rénale directe est douteuse. Cow (8) et récemment Schmid (9) ont signalé l'existence d'une substance diurétique d'origine intestinale qui ne serait libérée qu'au cours de la résorption aqueuse dans l'intestin ; ainsi s'expliquerait le fait que l'administration parentérale d'eau est sans action diurétique, alors que l'eau ingérée possède cette action.

Principe antidiurétique post-hypophysaire. — Ce principe, quoique non chimiquement défini, a été isolé, et il en a été constitué un étalon international (1934). Il suffit de quelques γ de cet étalon pour provoquer chez le lapin (10), chez le chien (11) et même chez l'homme (12), un ralentissement de la diurèse. Cette substance circule dans le sang (13) ; non seulement on a démontré physiologiquement sa présence (14), mais on l'a isolée d'un ultrafiltrat de plasma (13). Pour certains auteurs, elle passe même dans l'urine, mais sans exercer d'action rénale directe (15, 16). Toutefois, l'identité du principe urinaire avec le principe posthypophysaire est discutée (17). Jusqu'ici, on n'a pas tenté d'expliquer l'action des diurétiques par une inhibition de la sécrétion du principe antidiurétique posthypophysaire.

(1) ASHER et BUECHLER, *Bioch. Ztschr.*, 1931, **234**, 441-461.
(2) NOGUSHI, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, **111**, 295.
(3) CURTIS, *Bioch. Ztschr.*, 1927, **186**, 95-111.
(4) DRESEL et LEITNER, *Ztschr. f. klin. Med.*, 1931, **116**, 185-205.
(5) TIFFENEAU, LÉVY et BROUWN, *Schweiz. med. Woch.*, 1931, 1076.
(6) CERUTI, *Minerva Medica*, 1931, II, 227-230.
(7) EPPINGER, *Pathologie und Therapie des menschlichen Œdems*, 1917.
(8) COW, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1912, **69**, 397.
(9) SCHMID, *C. R. de la Soc. biol.*, 1938, **127**, 430-432.
(10) JANSEN, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, **181**, 24-37.
(11) BENZ, MARX, SCHNEIDER, *Ibid.*, 1934, **175**, 165.
(12) MARX et SCHNEIDER, *Ibid.*, 1934, **176**, 24-28.
(13) MARX, *Klin. Woch.*, 1930, II, 2384.
(14) MARX, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1936, **181**, 126.
(15) GILMAN et GOODMAN, *Journ. of Physiol.*, 1937, **90**, 113.
(16) BOYLSTON et IVI, *Proc. of Exp. Biol. a. Med.*, 1938, **38**, 644-647.
(17) ARNOLD, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1938, **190**, 360-371.

§ I. — Série purique.

Au cours de ces dernières années, la série purique ne s'est enrichie d'aucun représentant nouveau. Les seuls diurétiques de cette série utilisés en thérapeutique restent la théobromine, la théophylline et plus rarement la caféine.

La théobromine, qui est la plus connue, est aussi la plus employée ; ses deux succédanés, l'allylthéobromine (théobryl) et le théobromino-acétate de sodium (técarine), ne semblent pas s'être imposés. Quant à la théophylline, jusqu'ici relativement peu utilisée en France, elle a été introduite dans le Codex de 1937. On trouvera ci-après une description sommaire de ses propriétés.

1° *Théophylline.* — La théophylline est une diméthyl-1-3 xanthine qui existe en petites quantités dans les feuilles de thé, à côté de la caféine, mais que l'on prépare surtout synthétiquement par diverses méthodes. Elle diffère de son isomère, la théobromine, par la position de ses deux méthyles qui sont situés en 1-3 dans l'une alors qu'ils sont en 3-7 dans l'autre

```
CH³N—CO                    NH—CO
 |    |                     |    |
 CO   C—NH                  CO   C—N—CH³
 |    ||   \                |    ||   \
 |    ||    CH              |    ||    CH
 |    ||   //               |    ||   //
CH³N—C—   N               CH³N—C—N
```

Théophylline (diméthyl-1-3 xanthine). *Théobromine* (diméthyl-3-7 xanthine).

La théophylline est une poudre cristalline blanche soluble dans 120 parties d'eau à 20° ; sa solubilité est accrue en présence de bases alcalines et organiques ou de certains sels. Elle forme en effet avec les alcalis et divers sels comme l'acétate de sodium des combinaisons très solubles dans l'eau ; les principales sont celles obtenues soit avec l'éthylène-diamine (*aminophylline* ou *euphylline*), on l'emploie en comprimés dosés à 10 centigrammes, ou en solution aqueuse au centième (2 à 6 comprimés ou cuillerées à entremets par jour) ; soit avec l'acétate de sodium (*théocine*), à la dose de 10 à 20 centigrammes en solution aqueuse.

Sur la question de la valeur respective de la théobromine et de la théophylline au point de vue de l'intensité et de la rapidité de leurs effets diurétiques, les avis sont encore partagés. Il ne semble pas que ces deux produits aient été essayés dans des conditions identiques.

L'action diurétique de la théophylline, comme celle de la théobromine et des dérivés puriques, est complexe ; elle résulte, d'une part, d'influences locales (vaso-dilatation rénale) (1), augmentation de l'ultrafiltration glomérulaire avec diminution de la résorption tubulaire (Schmitz, *loc. cit.*, p. 2), et augmentation du nombre des glomérules actifs (Bruhl, *loc. cit.*, p. 3), d'autre part, d'une action extra-rénale consistant dans une désimbibition des albumines des tissus et du sang avec augmentation de l'eau totale (hydrémie) et de l'eau dialysable du plasma. Divers auteurs admettent également, comme pour la théobromine, une influence circulatoire extra-rénale résultant d'une augmentation du débit systolique sinon par suite de son action dilatatrice sur les artères coronaires qui est affirmée par les uns (2, 3, 4) et niée par les autres (5), du moins pour son action stimulante cardiaque commune aux dérivés puriques. Son principal emploi thérapeutique concerne son action diurétique dans les cas d'œdème cardiaque ou rénal.

2° *Caractères de la diurèse purique.* — Contrairement aux diurétiques mercuriels et aux digitaliques, les diurétiques puriques provoquent l'augmentation de la diurèse même dans les conditions physiologiques habituelles; toutefois, cette augmentation dépend, en partie, de l'état antérieur des tissus, notamment de leur teneur en chlorure de sodium. Le caractère principal de la diurèse purique est l'augmentation du taux du chlorure de sodium urinaire, qui n'est pas seulement relative, mais absolue (Meyer, Ascher).

3° *Siège de la diurèse purique.* — Pour Cushny, le siège d'action est surtout rénal ; toutefois, l'effet diurétique résulte non seulement de l'augmentation de la perméabilité glomérulaire, mais aussi de l'accroissement du nombre des glomérules actifs. Pour d'autres (6), le siège d'action est extra-rénal, et l'effet principal des dérivés puriques consiste dans la mobilisation de l'eau et des électrolytes fixés dans les tissus, mobilisation que l'on constate même chez les animaux néphrectomisés. On peut admettre que ces deux sièges d'action interviennent tous deux.

Associations. — On a proposé assez fréquemment, dans ces dernières années, d'associer les

(1) Gremels, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, **130**, 61. — Fouler et coll., *Arch. int. Med.*, 1935, **56**, 1242.

(2) Quibley, *Prescriber*, 1935, 205.

(3) Gilbert et Fenn, *Arch. Int. Med.*, 1929, **44**, 118. — Stolant et coll., *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **51**, 387.

(4) Wolchansky, *Zeits. ges. exp. Med.*, 1932, **83**, 429.

(5) *Annual Reprint of the Reports, for 1937, of the Council of Pharmacy and Chemistry of Amer. Med. Assoc.*, *Chicago*, 1938, p. 8. — Wiggens et Green, *Am. Heart J.*, 1936, **11**, 527.

(6) Molitor et Pick, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1923, **97**, 317 ; 1924, **101**, 169 ; 1925, **107**, 180. — Ellinger et Neuschloss, *Bioch. Zeits.*, 1922, **127**, 241.

dérivés puriques aux diurétiques mercuriels. Il ne s'agit pas d'une potentialisation des effets de ces diurétiques, mais d'une augmentation de leur résorption et par conséquent de leur action tubulaire (voir ci-après).

§ II. — Série des dérivés mercuriels.

1° *Nouveaux diurétiques mercuriels.* — La plupart des composés organiques du mercure introduits en thérapeutique depuis une trentaine d'années dérivent de l'acide salicylique ; mais tandis que les premiers de ces composés (asurol, novasurol, énésol) renferment le mercure fixé directement sur le noyau benzénique de cet acide, c'est-à-dire à l'état d'hydroxymercurosalicylique $HOHgC^6H^3$ (OH) CO^2H, ou mieux de son sel interne $HgC^6H^3(OH)CO\text{-}O$ improprement appelé autrefois salicylate de mercure, les composés mercuriels actuellement utilisés possèdent leur mercure fixé sur la chaîne allylique de l'allylamidosalicylate de sodium $CH^2 = CH\text{-}CH^2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}C^6H^4\text{-}OCH^2\text{-}CO^2Na$. Selon les conditions de la fixation du mercure, on obtient les composés ci-après : le *Salyrgan*, ou hydroxyde de mercure-1 méthoxy-2 amido-3 propylsalicylacétate de sodium, et le *Neptal*, ou hydroxyde de mercure-1 hydroxy-2 propylsalicylacétate de sodium.

$$C^6H^4 \begin{cases} CONHCH^2.CH^2(OCH^3)CH^2HgOH \\ OCH^2.CH^2ONa \end{cases}$$

Salyrgan.

$$C^6H^4 \begin{cases} CO.NH.CH^2.CHOH.CH^2HgOH \\ OCH^2.CH^2ONa \end{cases}$$

Neptal.

Dans les composés mercuriels récemment introduits en thérapeutique et décrits ci-après, on a conservé la même structure chimique générale, mais on a remplacé le noyau benzénique par divers autres supports, cycliques ou non.

a. *Novurite* (Syn. Mercupurine). — Ce composé résulte du remplacement de l'anneau benzénique du salyrgan par un noyau camphorique. On lui associe la théophylline (5 p. 100) combinée à l'éthylènediamine. Ses propriétés diurétiques (1) rappellent celles des autres dérivés mercuriels. On l'emploie soit en suppositoires contenant 50 centigrammes de mercupurine, soit en ampoules (une à trois injections intramusculaires ou intraveineuses par semaine) contenant par centimètre cube 10 centigrammes de mercupurine et 25 centigrammes de théophylline.

(1) PARKINSON et THOMSON, *Lancet*, 1936, 1, 16. — JOLTRAIN, Conférences *Bulletin des officiers de réserve*, 1938, p. 478. Maison départementale de Nanterre, 1939.

b. *Ésidron.* — L'ésidron est le sel sodique de l'acide quinolinique mono-oxy-propylamide-mercuri-hydroxyde associé à la théophylline. Après mercurisation du mono-allylamide de l'acide pyridine dicarbonique $CO^2H\text{-}C^5H^3N\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH^2\text{-}CH = CH^2$, on prépare le sel sodique du composé mercurique $CO^2Na\text{-}C^5H^3N\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH^2\text{-}CH(HgOH)\text{-}CH^2OH$; puis on combine ce dernier à une molécule de théophylline. L'ésidron précipite de sa solution aqueuse par addition d'alcool ou d'acétone. Le précipité est cristallin ; il fond à 215° avec décomposition ; il est facilement soluble dans l'eau. La teneur en mercure du composé après dessiccation est de 31,27 p. 100, ce qui montre la présence d'une molécule d'eau.

c. *N-allyl-éthyluréthane-mercuriacétate de sodium* (2). — Ce dérivé contient 49,5 p. 100 de mercure ; on y ajoute, comme aux précédents, 5 p. 100 de théophylline.

2° *Caractères et mécanisme de la diurèse mercurielle.* — Les deux caractères principaux de la diurèse mercurielle sont, d'une part, l'élimination considérable d'eau pouvant atteindre jusqu'à 16 litres par jour (3, 8), et, d'autre part, l'augmentation relative et absolue du chlorure de sodium éliminé par l'urine (4,5) et provenant surtout des tissus ; on constate, en effet, que le taux des chlorures dans le sang ne diminue pas pendant la diurèse mercurielle (6), et que parfois même il augmente (Decourt, *loc. cit.* p. 4). D'autre part, la présence dans les tissus d'un certain taux de chlorure de sodium est nécessaire, et il semble que ce soit la mobilisation de ce sel qui déclenche la diurèse (7). Dans un cas rapporté par Goldring, le malade, maintenu pendant longtemps à un régime achloruré, ne réagissait à l'administration du novasurol qu'après ingestion préalable d'une solution concentrée de chlorure de sodium.

La diurèse mercurielle débute une à deux heures après l'administration intraveineuse, et un peu plus tardivement (deux à quatre heures) après administration intramusculaire. D'après Engel et Epstein (*loc. cit.*), la quantité totale de l'urine éliminée en vingt-quatre heures après administration de salyrgan ne subit pas de fortes augmentations ; c'est surtout l'élimination horaire qui

(2) BOCKSTAHLER et KOMART, *Zeits. exp. Med.*, 1937, 101, 195-210.

(3) CARNOT, BARIÉTY et BOLTANSKY, *Paris médical*, 1927, 20, 464. — RATHERY et MAXIMIN, *Bull. Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1927, p. 1302. — FODOR, *Med. Klin.*, 1923, 20, 684.

(4) ENGEL-EPSTEIN, Salyrgandiurese (*Ergebn. d. inn. Med.*, 1931, 40, 187).

(5) BOUYOUCOS, *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 1170.

(6) MELVILLE et STEHLÉ, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1927, 123, 175.

(7) ASHER, *Klin. Woch.*, 1926, 5, 123.

(8) SCHMIDL, *Thèse Méd.*, Paris, 1927.

est modifiée ; on constate, en effet, pendant les six premières heures, une élimination atteignant 90 p. 100 de la quantité totale des vingt-quatre heures. Chez l'individu sain, l'action du salyrgan est nulle ou presque nulle ; l'augmentation de la quantité éliminée en vingt-quatre heures ne dépasse pas 200 à 500 centimètres cubes.

Mécanisme. — Il y aurait mobilisation de l'eau fixée dans les tissus, d'où hydrémie (Lebermann, *loc. cit.*, p. 4) et consécutivement ultrafiltration glomérulaire plus importante. On admet également un mécanisme intrarénal comportant une amélioration de la filtration glomérulaire par augmentation du nombre des glomérules actifs et aussi une action inhibitrice sur la résorption aqueuse des tubuli. En outre, les diurétiques mercuriels peuvent provoquer un déplacement d'ions qui peut être soit la conséquence, soit l'une des causes de l'hydrémie (p. 5). Enfin, les expériences de Claussen (1) permettent d'attribuer au foie un rôle important dans la diurèse mercurielle. D'après cet auteur, l'élimination biliaire du salyrgan serait indispensable à la réalisation de l'effet diurétique. Si l'on pratique une fistule biliaire chez l'animal pour empêcher le déversement dans l'intestin de la bile riche en salyrgan, on peut supprimer complètement l'effet diurétique. Le sel de mercure, pour être actif, doit être résorbé de nouveau après son passage hépatique.

3° *Voies d'administration.* — L'injection par la voie intraveineuse et par la voie intramusculaire est toujours de règle dans les cas urgents. Dans les autres cas, on a préconisé la voie rectale, de préférence en recourant à des suppositoires contenant le dérivé mercuriel (Hermann et collaborateurs, *loc. cit.*, p. 3) seul ou associé aux dérivés puriques, mais en augmentant la dose, car la résorption rectale est plus lente. Certains auteurs ont essayé avec succès l'injection directe du salyrgan ou du novasurol dans les cavités péritonéale ou pleurale (2, 3).

4° *Élimination.* — Le diurétique mercuriel disparaît rapidement de la circulation. L'élimination semble être particulièrement intense après injection d'ésidron dont 90 p. 100 du mercure introduit apparaît dans l'urine entre huit à douze heures après l'injection. La plus grande vitesse d'élimination est atteinte dans les deux premières heures et coïncide avec la période plus intense de la diurèse (4).

5° *Association des diurétiques mercuriels avec divers adjuvants : puriques, digitaliques, électrolytes, sels biliaires et leurs dérivés.*

a. *Puriques.* — D'après Graff et Bathermann (5), l'addition des dérivés puriques au salyrgan accroît l'intensité de l'action diurétique, probablement en augmentant la vitesse de résorption du sel mercuriel. Divers autres adjuvants azotés peuvent également faciliter cette résorption, notamment l'hydantoïne et le glycocolle (6).

b. *Digitaliques.* — L'emploi des digitaliques comme adjuvants des diurétiques mercuriels a comme avantage accessoire de préserver le cœur des conséquences circulatoires que peuvent comporter les grandes éliminations de liquide résultant de la diurèse mercurielle. Certains auteurs conseillent de prescrire la médication digitalique un jour ou deux avant l'administration du diurétique mercuriel (7).

c. *Sels biliaires.* — Les effets des diurétiques mercuriels peuvent être renforcés par les sels biliaires, notamment par la décholine ou déhydrocholate de sodium (produit d'oxydation de l'acide cholique). D'après Engel et Epstein (*loc. cit.*), l'injection d'un mélange de salyrgan et de décholine peut doubler et parfois même décupler la diurèse. Des observations analogues ont été rapportées par Bix (8), Flexeder (9), Marengo (10) et Kauftheil (11). D'ailleurs, la décholine seule peut être aussi considérée comme diurétique, quoique faible ; on associe souvent le glucose au mélange de salyrgan et de décholine.

Le mécanisme de l'action renforçatrice de la décholine est peu connu. Il est certain qu'il ne consiste pas, comme pour le NH^4Cl, en un déplacement du *p*H vers l'acidité. On n'a pas observé pendant la diurèse effectuée par une combinaison de salyrgan-décholine une diminution de la réserve alcaline. On peut invoquer une augmentation de perméabilité ; mais Engel et Epstein (*loc. cit.*) pensent également que la décholine peut supprimer les sphincters hépatiques (Pick et Molitor).

d. *Électrolytes.* — L'association des dérivés mercuriels avec certains électrolytes comme $ClNH^4$, $BrNH^4$, Cl^2Ca, qui par eux-mêmes n'ont presque aucune action sur la diurèse, produit sou-

(1) CLAUSSEN, *Zschr. exp. Med.*, 1932, **83**, 231-280.

(2) SAXL, *Wien. klin. Woch.*, 1926, n° 28.

(3) HORWITZ, *Deutsch. med. Woch.*, 1935, **61**, 305.

(4) HARTMANN et PANIZZON, *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, 1938, **188**, 554-61.

(5) GRAFF et BATHERMANN, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, **32**, 1546.

(6) LEHMANN et DATER, *Journ. of Pharmacol.*, 1938, **63**, 443.

(7) JUNET et BIANCHI, *Revue méd. de la Suisse romande*, 1839, **59**, n° 3.

(8) BIX, *W. Klin. Woch.*, 1928, n° 28.

(9) FLEXEDER, *W. Klin. Woch.*, 1930, **43**, 136.

(10) MARENGO et MASSIMIELLO, *Arch. f. exp. Path. et Pharm.*, 1935, **178**, 486-507.

(11) KAUFTHEIL et NEUBAUER, *Ibid.*, 1932, **166**, 675.

veut un renforcement considérable de celle-ci. Après administration buccale préalable de ces électrolytes (surtout de $ClNH^4$), l'injection de salyrgan produit une déshydratation plus prompte de l'organisme. Dans certains cas réfractaires à l'action diurétique du salyrgan, il suffit d'un traitement par NH^4Cl pendant quelques jours pour rendre le salyrgan parfaitement efficace (Engel-Epstein, *loc. cit.*). De plus, en continuant l'administration de NH^4Cl, on prolonge la diurèse mercurielle souvent au delà du jour de l'injection. On sait que cette action favorable peut être attribuée à l'acidose.

§ III. — Série digitalique.

1° *Nouveaux dérivés digitaliques.* — L'étude chimique des glucosides digitaliques a fait dans ces dix dernières années des progrès considérables que nous avons relatés en leur temps (1) non seulement en ce qui concerne l'établissement de leur formule de constitution et l'obtention d'un certain nombre de dérivés notamment par acylation de la copule agluconique, mais aussi par la découverte de nouveaux principes définis extraits de drogues végétales ou animales (venin de crapaud) et surtout par l'isolement des complexes dans lesquels ces glucosides sont engagés dans ces drogues, notamment pour *Digitalis purpurea* et *lanata* (1).

L'étude des principes immédiats de *Digitalis lanata* effectuée par Stoll a permis d'isoler dans celle-ci trois hétérosides, dont deux, la digitaline et la gitoxine, avaient déjà été trouvés dans la digitale officinale, mais dont le troisième, la digoxine, isomère de la gitoxine, était entièrement nouveau, et a pu être introduit en thérapeutique.

D'autre part, Stoll a pu établir que chacun de ces trois hétérosides se trouve dans la digitale laineuse combinée au glucose et à l'acide acétique sous forme de glucosides complexes, les digilanides A, B et C, qui sont eux-mêmes associés en un complexe mixte, le digilanide total ou « totum digilanique ». On a introduit en thérapeutique sinon ce « totum », du moins un mélange des trois digilanides A, B et C dans les proportions où ceux-ci se trouvent dans le « totum ». Toutefois il semble que l'emploi du seul digilanide C semble prévaloir.

Ce dernier se rattache à la digoxine dont il est le dérivé glucosidique acétylé ; tous deux ont la même génine, la digoxigénine.

(1) STOLL, *The Cardiac Glucosids Pharmaceutical Press*, Londres, 1937 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **196**, 1742 ; *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, 321. — TIFFENEAU, Rapports entre la constitution chimique des digitaliques et leur action pharmacodynamique (*Paris médical*, 1937, p. 203-207).

L'étude pharmacodynamique des trois digitanides A, B et C et du totum a été effectuée par Rothlin (2), mais uniquement au point de vue de leur toxicité et de leur pouvoir de fixation. Il a été constaté que le digilanide C est le plus toxique pour le cœur de chat ; si l'on fait cette toxicité égale à 100, les toxicités des deux autres sont de 74 pour A et de 70 pour C. Pour les génines, les écarts sont plus grands encore. Quant à la digoxine, sa toxicité est sensiblement la même que celle du digilanide total et un peu plus forte que celle de la digitaline (1/10 environ). Pratiquement, ces trois glucosides, le digilanide C, la digoxine et la digitaline ont une toxicité qui est du même ordre de grandeur et qui se montre quatre à cinq fois plus faible que celle de l'ouabaïne. Le pouvoir de fixation des digilanides, notamment du digilanide C, est le plus élevé après celui de la digitaline, et celui de la digoxine le plus faible. Quant aux propriétés diurétiques, elles n'ont pas été étudiées expérimentalement, mais seulement en clinique, comme nous allons le voir dans l'étude de la digoxine et du digilanide C.

a. *Digoxine.* — La digoxine est un hétéroside cristallisé isolé par Smith en 1930 de *Digitalis lanata* et qu'on obtient également par hydrolyse du digilanide C (Stoll). Elle est presque insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool dilué. Elle se trouve dans le commerce en comprimés d'un quart de milligramme ou en solution aqueuse contenant 1 demi-milligramme par centimètre cube ; on la prescrit aux doses suivantes : par la voie buccale, soit 1 milligramme à $1^{mg},5$ (dose unique de début), soit un quart de milligramme deux fois par jour (dose d'entretien) ; par la voie veineuse : un demi à 1 milligramme.

La digoxine produit, comme la digitaline, du ralentissement cardiaque, mais celui-ci est plus précoce ; il survient cinq à dix minutes après l'injection veineuse, et une heure après l'administration buccale ; le maximum d'effet cardiotonique est atteint deux ou trois heures plus tard. L'action diurétique est manifeste lorsqu'il y a œdème (3).

b. *Digilanide C.* — Le digilanide C est un glucoside cristallisé dextrogyre (P. F. 245-248°) constitué par la digoxine combinée au glucose et à l'acide acétique. Il est presque insoluble dans l'eau (1 p. 17000 à 20000), soluble dans l'alcool éthylique. On le prescrit soit en injections (ampoules de 2 centimètres cubes contenant $0^{mg},2$ par cen-

(2) ROTHLIN, *Mühch. med. Woch.*, 1933, 726 ; *Helvet. Med. Acta*, 1934, **1**, 460 ; *Schweiz. med. Woch.*, 1935, **65**, 1162 ; *Pharmaceutical Journal*, 1936 ; *Anales de l'Hospital de la Santa Cruz i Sant Paul*, Barcelone, 1935, **9**, n° 5. — GIRARD, *Thèse*, Paris, 1937.

(3) WAYNE, *Clinical Science*, d'après *Practitioner*, 1933, II, 314.

timètre cube), soit par la voie buccale en solution dont LX gouttes contiennent 1 milligramme, ou en comprimés dosés à 0mg,25 ; soit encore par la voie rectale (suppositoires à 0mg,5).

L'étude clinique du digilanide C a été entreprise tout récemment par Michaud (1) qui, dans divers cas d'asystolie, a constaté que l'effet diurétique est des plus frappant ; la diurèse est abondante, les œdèmes disparaissent, et la courbe du poids diminue rapidement non seulement après injection intraveineuse (2 centimètres cubes par jour), mais aussi après administration par la voie buccale.

2° *Caractères et mécanisme de la diurèse digitalique.* — La diurèse digitalique est une diurèse normale ; elle comporte aussi bien l'élimination de l'eau que celle des autres constituants de l'urine, chlorure de sodium notamment.

On l'a généralement attribuée à l'action circulatoire des glucosides digitaliques (Cushny) résultant de leurs propriétés cardiotoniques (action indirecte des anciens auteurs), et aussi à leurs effets vaso-dilatateurs rénaux bien connus et qui ont été confirmés par Hermann (2) dans le cas de l'*Adonis vernalis*. Toutefois, il faut reconnaître que l'examen oncométrique ne permet pas toujours de constater, dans l'action des digitaliques, une augmentation du volume du rein, mais souvent une diminution (3).

Weese (4) a montré qu'après le cœur le rein est l'organe qui possède la plus grande capacité de fixation pour les digitaliques, et divers auteurs ont pu, en séparant l'action cardiovasculaire de l'action rénale, soit partiellement en recourant à la préparation cœur-poumon-rein (5), soit totalement en opérant par perfusion du rein isolé de la grenouille (6), constater que tous les digitaliques ont un effet diurétique propre, quoique tardif, et par conséquent indépendant de l'action circulatoire.

3° *Siège de la diurèse digitalique.* — Gremels (*loc. cit.*) a essayé de déterminer le siège d'action des diurétiques digitaliques par la méthode de la créatine de Rehberg ; il a pu conclure que l'augmentation de la diurèse par ces glucosides est due à une diminution de la résorption tubulaire.

(1) MICHAUD, *Schweitz. med. Woch.*, 1938, **68**, 1338.

(2) HERMANN et JOURDAN, *C. R. Soc. biol.*, 1922, **103**, 103. — HERMANN et MALMÉJAC, *Ibid.*, 1929, **103**, 101. — HERMANN, JOURDAN et RIBÈRE, *Arch. Int. Pharmac. et Thér.* 1930, **37**, 113.

(3) DE BECQUE et PLUMIER-CLERMONT, *J. Physiol. Pathol. gén.*, 1922, **20**, 346.

(4) WEESE, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, **175**, 754.

(5) GREMELS, *Ibid.*, 1928, **130**, 61 ; 1930, **157**, 92.

(6) COSTOPANAGIOTIS, *Ibid.*, 1932, **167**, 660 ; 1933, **169**, 503.

III. — ANESTHÉSIQUES LOCAUX

PAR

J. SIVADJIAN

Quevauviller (7) a fait une étude quantitative des variations de l'excitabilité du nerf moteur au courant galvanique et de celles de ses paramètres (chronaxie et rhéobase) lorsque ce nerf est sous l'influence des anesthésiques locaux. Il rappelle tout d'abord les principaux travaux effectués avec son maître J. Régnier (8) sur l'évaluation de l'activité des anesthésiques locaux par la mesure de la chronaxie du nerf. Il examine ensuite les objections faites à la technique. Il constate à nouveau que le test utilisé par ces auteurs depuis de nombreuses années donne des résultats d'une grande régularité dans le cas des anesthésiques du type cocaïnique. D'accord avec les vues des chercheurs allemands, il montre que la percaïne, anesthésique du type quinique, se comporte de façon toute spéciale, aussi bien en ce qui concerne les variations de la chronaxie, de la rhéobase et la résistance du nerf au courant galvanique, que pour ce qui concerne le retour à l'état normal du nerf narcotisé lorsqu'on en effectue le lavage (*Cf.* la revue de 1935, *Paris médical*, p. 121). J. Régnier et A. Quevauviller ont, d'autre part, constaté que les variations du poids du muscle plongé dans des solutions aqueuses d'anesthésiques locaux convenablement diluées se traduit, comme dans l'eau distillée, par une augmentation progressive jusqu'à un maximum qui est plus ou moins élevé, selon les doses. Les auteurs proposent d'établir, à l'aide de ce maximum caractéristique, des courbes « concentration-action » indépendantes du temps d'action pharmacodynamique. En prenant comme test la dose qui donne un maximum de gonflement, ils classent les chlorhydrates de divers anesthésiques locaux comme il suit : novocaïne 2, cocaïne 1, stovaïne 0,50, pantocaïne 0,30, percaïne 0,12.

Régnier et David (9) cherchent à expliquer,

(7) ANDRÉ QUEVAUVILLER, Recherches sur l'excitabilité du nerf moteur au courant galvanique (*Thèse pour le diplôme de pharmacien supérieur*, Paris, 1938).

(8) J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER, *Anesthésie et Analgésie*, 1938, **4**, 172, 489.

(9) J. RÉGNIER et R. DAVID, *Anesthésie et Analgésie*, 1938, **4**, 483.

par des recherches physico-chimiques, le fait mis en évidence par eux, à savoir la variation de l'activité pharmacodynamique des anesthésiques locaux selon l'acide qui les salifie (*Cf.* la revue de 1937, *Paris médical*, p. 209). L'étude de la tension superficielle leur a permis de diviser les sels de la novocaïne en deux catégories: les uns qui abaissent plus ou moins fortement la tension superficielle, les autres qui ne l'abaissent pas. Ils rapprochent cette constatation de l'activité pharmacodynamique de ces sels, et ils concluent que la relation entre la tensio-activité et le pouvoir anesthésique n'apparaît que pour les termes appartenant à la même série homologue.

D'après Crosby (1), l'action vaso-constrictrice de la cocaïne sur les vaisseaux de l'oreille ou de la conjonctive du lapin n'est pas due à une sensibilisation de ces vaisseaux vis-à-vis de l'adrénaline. La cocaïne possède une action vaso-constrictrice propre, en même temps qu'elle sensibilise les muscles lisses à l'action des excitations toniques du système nerveux sympathique.

Salis (2) a étudié la variation de l'action anesthésique des solutions de cocaïne et de novocaïne sous l'influence du *p*H, de la stérilisation, de la durée de la préparation, de la température d'application et de la pression osmotique des solutions.

Nouveaux anesthésiques. — Lewy et Nisbet (3) signalent l'action anesthésique locale sur la cornée de quatre dérivés pyrazoliniques obtenus par isomérisation des phénylhydrazones de diverses pipéridinocétones non saturées.

$$RO\ C^6H^4\ CH : CH\ CO\ CH^2\ CH^2\ NC^5H^{10}\ ClH.$$

Les chlorhydrates de trois de ces substances (phényl-1 β-pipéridino-éthyl-3 *o*-méthoxy-phényl-5 pyrazoline et les dérivés *o*-éthoxylé et *o*-*n*-butoxylé correspondants) ont une action anesthésique plus forte et une toxicité moindre que la cocaïne. Elles n'ont pas d'action irritante. Les pipéridinocétones, dont dérivent ces pyrazolines, sont également anesthésiques, mais elles sont irritantes.

(1) W.-H. Crosby, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **65**, 150.
(2) A. Salis, *Arch. Int. Pharm. Thér.*, 1939, **61**, 271.
(3) G.-A. Lewy et H.-B. Nisbet, *J. Pharm. Exp. Ther.* 1939, **65**, 129.

Les dérivés de la diphényl-1. 5 β-dialcoylamino-éthyl-5 pyrazoline ou de la diphényl-1-5 pipéridino-éthyl-3 pyrazoline ont, d'après Sinha (4), une action anesthésique locale très prononcée. L'activité croît soit avec l'augmentation du poids moléculaire du groupe dialcoylaminé (phényl-1 *p*-anisyl-5 β-dialcoylamino-pyrazoline, les deux alcoyles pouvant être deux méthyles, deux éthyles ou deux propyles, ou encore un cycle pipéridinique), soit par l'introduction d'un groupe alcoylé ou alcoxylé en position 1 et 5 dans le noyau arylé (diaryl-1-5 1 β-pipéridino-éthyl-3 pyrazoline), les aryles pouvant être deux des radicaux suivants : phényle, anisyle, éthoxy-3 phényle, méthylène dioxy-3-4 phényle et *n*-butoxy-4 phényle.

IV. — *HYPNOTIQUES*

PAR

J. SIVADJIAN

Raventos (5) a étudié l'influence de la température ambiante sur l'action des hypnotiques barbituriques. Des souris mâles pesant 10 grammes sont maintenues pendant deux à trois heures à 20° et à 30°. On pratique ensuite une injection intrapéritonéale de 100 milligrammes par kilogramme d'évipan sodique. Si l'on transporte ensuite les animaux maintenus à 30° dans la pièce à 20°, on voit que ces derniers dorment deux fois et demie plus longtemps que les témoins, qui sont restés à 20°. Mais l'intensité de l'anesthésie chez les animaux à 30° est moins forte que chez ceux à 20°. Il n'en est pas de même avec le luminal, qui est plus actif à 20° qu'à 30° ; la dose moyenne anesthésique à 20° est de 15 p. 100 plus faible qu'à 30°. De même, la dose moyenne mortelle de l'évipan ne change pas dans les limites de ces températures, mais le luminal semble être moins toxique à 20° qu'à 30°.

De Beer, Hjort et Cook (6) ont analysé l'influence saisonnière sur la durée de l'anesthésie par les acides barbituriques chez la souris blanche. La toxicité de la *n*-propyl-*o*-tolylurée et du sel de sodium de l'acide éthyl-*n*-hexylbarbiturique ne subit pas de

(4) H.-K. Sinha, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **66**, 54
(5) J. Raventos, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1938, **64**, 355.
(6) E.-J. de Beer, A.-M. Hjort et Ch.-A. Cook *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **65**, 79.

variation saisonnière importante au cours de l'année. Au mois de janvier, l'activité hypnotique de ces deux substances semble être moins forte par rapport à leur activité dans les autres mois de l'année. De plus, on observe une influence saisonnière sur la durée de l'anesthésie. Les auteurs ajoutent que cette observation n'est pas le fait du hasard, sans préciser toutefois si l'on ne pouvait l'attribuer tout simplement à l'influence de la température, comme l'expérience précédente de Raventos peut le suggérer.

Le régime de la nourriture peut amener aussi une différence très importante dans la toxicité et la durée de l'effet anesthésique de la *n*-propyl-*o*-tolylurée, par exemple (1).

Chez certains animaux, chez le porc notamment, l'âge intervient ; les jeunes (de deux à quatre jours) sont plus sensibles à l'évipan sodique que les plus âgés (2).

Marri et Martinetti (3) ont étudié l'action des dérivés barbituriques sur le système neuro-végétatif. D'après ces auteurs, le véronal accentue davantage la réponse hypertensive de l'organisme vis-à-vis de l'injection d'adrénaline. Les recherches de Feitelberg et Lampl (4) ont porté sur le système nerveux central. Les anesthésiques et les hypnotiques diminuent la thermogenèse dans tout le cerveau. L'éther et le paraldéhyde agissent plutôt sur l'écorce, tandis que le luminal agit sur la base.

Le pernocton, à la dose de 25 milligrammes par kilogramme par voie intraveineuse, ou à celle de 50 milligrammes sous-cutanée, produit le sommeil chez le lapin, accompagné de la diminution du volume respiratoire et de la consommation d'oxygène dans une proportion de 9,7 à 11,3 p. 100. L'évipan et l'eunarcon, à la dose de 25 milligrammes par kilogramme, intraveineux, produisent une narcose de dix à quinze minutes, avec diminution considérable des mouvements et du volume respiratoires, mais ils augmentent par contre la consommation d'oxygène (5). Selon Lehman (6), les barbituriques provoquent la paralysie respiratoire par atteinte directe du centre. Ceux à action brève sont plus actifs en ce sens que l'effet hypnotique est plus durable. L'étude du métabolisme des hypnotiques barbituriques N-méthylés, faite par Butler et Busch (7), a montré que ces produits sont éliminés avec l'urine après avoir subi la déméthylation. On pense que la faible durée de leur action est due probablement à ce processus de dégradation.

Hjort, De Dœr et Fassett (8) ont déterminé chez la souris les doses minima hypnotique et mortelle par voie intrapéritonéale de huit amylurées isomères de position (*n*-amyle, isoamyle, *d*1-méthyl-2 butyle, *d*1-méthyl-1 butyle, éthyl-1 *p*propyle, *d*1-diméthyl-1. 2 propyle, diméthyl-2. 2 propyle, diméthyl-1. 1 propyle) et ils les ont comparées avec les acides diéthyl-5. 5 barbituriques N-amylés correspondants. Tandis que la diméthyl-1. 2 propylurée est un hypnotique, l'acide barbiturique correspondant est un pur convulsivant. D'après Shonle (9), l'acide éthyl-5 diméthyl-1'. 2' propyl-5 barbiturique est également hypnotique. Cependant, il a été constaté que l'homologue supérieur de celui-ci, c'est-à-dire l'acide diméthyl-1'-3' butyl-5 éthyl-5 barbiturique est aussi un convulsivant pur ; l'urée correspondante agit normalement en provoquant l'anesthésie ; elle est même, à ce point de vue, plus active que son homologue amylé. Les acides barbituriques substitués à l'azote par des chaînes méthyl-1' butylée et diméthyl-1'1' propylée, bien que convulsivants, ont aussi une action hypnotique bien caractéristique.

(1) A.-M. Hjort, E.-J. De Beer et D.-W. Fassett, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **65**, 79.

(2) H.-P. Donald et J. Raventos, *Ibid.*, 1939, **65**, 383).

(3) R. Marri et R. Martinetti, *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, 1939, **61**, 418.

(4) S. Feitelberg et H. Lampl, *Ibid.*, 1939, **61**, 255.

(5) E. Kreuder, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1939, **191**, 670.

(6) A.-J. Lehman, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **65**, 235.

(7) Th.-C. Butler et M.-T. Bush, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1939, **65**, 205.

(8) A.-M. Hjort, E.-J. de Doer et D.-W. Fassett *J. Pharm. Exp. ther.*, 1939, **66**, 79.

(9) Shonle.

V. — *POISONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME*

PAR

Jeanne LÉVY

Les recherches de ces quatre dernières années ont confirmé le rôle prépondérant des médiateurs chimiques comme transmetteur de l'influx nerveux du système nerveux autonome. Nous n'osons parler d'un rôle exclusif de ces médiateurs, certaines substances, notamment les sympatholytiques de synthèse, permettant, dans certains cas, de différencier les effets de l'adrénaline de ceux de l'excitation sympathique. Aussi, bien que Lœwi, Feldberg restent partisans d'un mécanisme exclusivement chimique de la transmission nerveuse, Lapicque, Bacq, Bovet, Monnier ont admis la possibilité d'une coexistence des mécanismes chimique et physique, pour presque tous les tissus. D'après Lapicque, le mécanisme chimique est négligeable pour les tissus les plus rapides, le mécanisme physique a un rôle restreint pour les tissus les plus lents (tissus innervés par le système autonome).

P. Chauchard (1), dans un récent travail, a appliqué la technique itérative de Lapicque aux organes végétatifs et a pu ainsi dissocier la part qui revient aux fibres nerveuses de celle qui est reconnue à l'organe. La généralisation de la théorie protoplasmique de Lapicque et les résultats obtenus par P. Chauchard ont permis à ce dernier d'établir les règles suivantes : « Tout ce qui modifie l'excitabilité de l'organe, son état fonctionnel dans un sens gliocinétique, plus simplement tout ce qui diminue la chronaxie de l'organe, favorise l'action du ou des nerfs effecteurs et entrave parallèlement celle du nerf inhibiteur (diminueur). Réciproquement, tout ce qui agit dans un sens gliosclérique, tout ce qui augmente la chronaxie de l'organe favorise le nerf inhibiteur et entrave le ou les nerfs effecteurs. » Grâce à ces règles se trouveraient expliqués, dans le domaine du système nerveux autonome, certains antagonismes et certains synergismes.

Eccles accepte une théorie mixte chimique et physique en ce qui concerne la transmission de l'excitation au niveau du synapse ganglionnaire. Mais, plus récemment, P. Chauchard (2) n'admet pas pour le ganglion de transmission chimique ; tout au plus, et comme l'a déjà invoqué Lapicque pour le système nerveux volontaire, l'acétylcholine présente jouerait-elle un rôle favorisant la transmission physique.

D'après les dernières recherches sur les médiateurs chimiques, on peut admettre que : 1° l'excitation des nerfs *adrénergiques* (fibres post-ganglionnaires sympathiques) donne naissance à de l'adrénaline qui subit dans l'organisme deux séries de transformations liées à son mécanisme d'action : oxydée par les phénolases, elle se transforme en adrénochrome inactif, puis en adrénoxine, médiateur inhibiteur ; subissant l'action des aminoxydases, sa chaîne latérale est coupée ; 2° l'excitation des nerfs *cholinergiques* (fibres post-ganglionnaires parasympathiques, fibres préganglionnaires sympathiques, certains filets post-ganglionnaires sympathiques, certains nerfs sensitifs) libère de l'acétylcholine qui agit directement sur les cellules, puis, sous l'influence de la cholinestérase, se scinde en choline et acide acétique.

Comme dans notre précédente revue (*Paris médical*, août 1935), nous classerons les différents poisons *sympathomimétiques* en parfaits ou imparfaits, suivant le degré de ressemblance de leurs effets avec ceux de l'excitation sympathique. Les *parasympathomimétiques* comprendront les substances dont l'action se rapproche de celle de l'acétylcholine.

Quant aux substances *lytiques* qui empêchent l'action des mimétiques de se manifester, leur mécanisme d'action n'est pas encore éclairci. Si, pour les *sympatholytiques*, une accélération de l'oxydation du médiateur chimique est invoquée, l'action des *parasympatholytiques* reste encore inexpliquée.

Transmission neuro-humorale des nerfs adrénergiques.

Il a été généralement admis, depuis 1933-1935, que l'excitation des fibres post-ganglionnaires sympathiques libère une substance agissant directement sur les cellules. A la substance qui passe dans le sang, Cannon et Rosenblueth ont donné le nom de sympathine.

(1) CHAUCHARD (P.), *Thèse de médecine*, Vigot frères, 1939.

(2) CHAUCHARD (P.), *Th. doctorat ès sciences*, Hermann, 1939.

Bacq, en 1936 (1), a montré que l'excitation des cellules ganglionnaires sympathiques libère également de la sympathine. Plus récemment encore, Hermann et Jourdan, seuls ou avec Morin et Vial (2, 3, 4, 5, 6), ont établi que toutes les excitations sympathiques étendues s'accompagnent du passage, dans le sang du chien décapsulé, d'une substance vaso-constrictrice, probablement la sympathine.

I. Nature du transmetteur de l'influx nerveux sympathique. — Cannon et Rosenblueth (1933-1935) avaient primitivement supposé que la substance libérée par le sympathique se combine suivant les organes à une substance excitante E ou à une substance inhibitrice I pour fournir des complexes chimiques agissant sur les cellules (7). Bacq, dès 1934 (8), émit l'hypothèse que la nor adrénaline (artérénol) est identique à la sympathine ME de Cannon et Rosenblueth (9), suggestion discutée par ces derniers. Cette hypothèse a été reprise par Stehle et Ellsworth (10), puis par Greer, Pinkston, Baxter et Brannon (11) qui comparent, après action de la nor adrénaline ou de la sympathine du foie (obtenue par stimulation des nerfs hépatiques), les réponses du système vaso-moteur du chat anesthésié avant et après administration d'ergotoxine, de la membrane nictitante sensibilisée à la cocaïne, de l'utérus gravide et non gravide, de l'iris, de l'intestin ; ces réponses semblent identiques.

D'autre part, la comparaison des divers effets de la nor adrénaline et de l'adrénaline permit à Greer et à ses collaborateurs de considérer ces deux substances comme les deux médiateurs qui entrent en jeu dans la transmission de l'influx nerveux, des nerfs sympathiques aux cellules motrices ; la première provoque une contraction, la seconde, du relâchement. Néanmoins, cette hypothèse implique encore des différences marquées entre les cellules motrices elles-mêmes, puisque les deux transmetteurs sont susceptibles de produire tous deux la contraction de certaines cellules et le relâchement d'autres, et qu'ils ne diffèrent que par le degré et non par la nature de leur action.

Cependant Bacq propose d'admettre que la substance libérée par l'excitation des nerfs adrénergiques est constituée par de l'adrénaline; la sympathine, par définition, la substance passant dans le sang et les milieux de perfusion, n'est pas forcément identique à l'adrénaline libérée par le nerf adrénergique. Cette idée, déjà émise par Bacq en 1935 (12), a été adoptée par divers auteurs, Bacq et Fredericq (13), Lœwi (14) et même Rosenblueth (15).

La sympathine MI peut être considérée comme de l'adrénaline oxydée [Bacq (16)], tandis que la sympathine ME serait soit de l'adrénaline déméthylée (nor adrénaline), qui ne possède pas de propriétés inhibitrices nettes, soit de l'adrénaline dont l'oxydation, dans certaines conditions, s'arrête au stade adrénochrome, soit une combinaison plus complexe de l'adrénaline protégeant celle-ci contre l'action des oxydases [Bacq (17, 18)]. Cette dernière hypothèse explique mieux que celle de Greer et de ses collaborateurs les effets inhibiteurs de l'excitation sympathique. Si on accepte cette conception, l'oxydation biochimique de l'adrénaline prend une importance considérable dans la physiologie des nerfs adrénergiques, aussi consacrerons-nous un paragraphe pour résumer cette intéressante question.

II. Inactivation et oxydation de l'adrénaline. — Il est particulièrement intéressant,

(1) Bacq (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 1021, et *Arch. inter. physiol.*, 44, 1936, 112-120.

(2) Hermann (H.) et Jourdan (F.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 759 et 762.

(3) Hermann (H.), Jourdan (F.) et Cornut (P.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 764.

(4) Hermann (H.), Jourdan (F.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1105.

(5) Hermann (H.) et Jourdan (F.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1016-1019.

(6) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), XIII[e] réunion de l'Ass. physiolog., Marseille, 1939, 350.

(7) Cannon (W.-B.) et Rosenblueth (A.), *Autonomic Neuro effect or systems*, Mac Millian, 1937.

(8) Bacq (Z.-M.), *Ann. Physiol. Physicoch., Biol.*, 10, 1934, 467.

(9) Cannon (W.-B.) et Rosenblueth (A.), *Amer. J. Physiol.*, 112, 1935, 268.

(10) Stehle et Ellsworth, *Journ. Pharm. Exptl Ther.*, 59, 1937, 114.

(11) Greer (C.-M.), Pinkston (J.-O.), Baxter (J.-H.) et Brannon (E.-S.), *Journ. Pharm. Exptl Ther.*, 62, 1938, 189-226.

(12) Bacq (Z.-M.), *Erg. Physiol.*, 37, 1935, 82.

(13) Bacq (Z.-M.) et Fredericq (H.), *Arch. Inter. Physiol.*, 40, 1935, 297.

(14) Lœwi, *Pflug. Archiv.*, 237, 1936, 504.

(15) Rosenblueth, *Physiol. Rew.*, 17, 1937, 514.

(16) Bacq (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1268.

(17) Bacq (Z.-M.), *Arch. Inter. Physiol.*, 46, 1938, 417-440.

(18) Bacq (Z.-M.), *Kongresbericht der XVI Internationalen Physiologen Kongres*, Zurich, 1938, 11-14.

au point de vue physiologique d'établir les variations des propriétés pharmacologiques de l'adrénaline au cours de son oxydation.

L'inactivation *in vitro* de l'adrénaline mise en contact avec du formol est connue depuis longtemps. Toscano-Rico et Malafaya-Baptista ont étendu cette étude à d'autres aldéhydes, notamment à l'aldéhyde glycérique, au méthylglyoxal (1), à l'aldéhyde acétique (2); tandis que les deux premiers aldéhydes n'inactivent que partiellement l'adrénaline, l'aldéhyde acétique inhibe complètement, *in vitro*, toutes les propriétés pharmacodynamiques de cette substance. L'inactivation par les aldéhydes n'est pas empêchée par l'acide ascorbique (3). D'après Bayer et Wense (4), l'action de l'aldéhyde acétique est due à une action catalytique qui ne se produit pas en l'absence d'oxygène.

Mais on sait, d'autre part, que l'addition de protéines, de sérum sanguin, d'humeur aqueuse [Bonhomme (5, 6)], d'acides aminés à des solutions salines d'adrénaline, inhibe d'une façon remarquable (7), quelquefois même complètement, l'oxydation spontanée de cette hormone [Voy. la revue de Malafaya-Baptista (8)]. L'oxydation de l'adrénaline, *in vivo*, ne peut donc être due qu'à des ferments particuliers.

Il est possible de rassembler en deux groupes distincts les recherches entreprises sur ce sujet; les unes concernent les amino-oxydases, les autres, les phénolases.

Amino-oxydases. — Blaschko et Schlossmann (9) ont confirmé que des fragments de tissu hépatique de rat en présence de O^2 décomposent l'adrénaline. Or de nombreux auteurs admettaient l'importance prépondérante du foie dans la destruction de l'adrénaline; les expériences ci-dessus, ainsi que celle de Bain et Dickinson (10), semblent confirmer cette croyance. Par contre, *in vivo*, le foie ou les viscères abdominaux ne détruisent pas plus d'adrénaline que les autres tissus [Bacq (11)]. De plus, la perfusion d'adrénaline dans une oreille de lapin ne l'inactive pas [Steinberg (12)].

Le système responsable de cette inactivation (13) a les propriétés d'un enzyme, il est non dialysable, thermolabile, il a été retrouvé dans des extraits de rein et d'intestin de rat, de cobaye et de lapin. Cet enzyme, non sensible aux cyanures, à l'oxyde de carbone ou au glutathion, est inhibé par les narcotiques, il oxyde l'adrénaline lévogyre deux fois plus vite que l'adrénaline dextrogyre et se distingue de l'oxydase catéchique retrouvée dans les tissus de mammifères par Keilin et Hartree (14) qui est inhibée par les cyanures et le glutathion. L'auto-oxydation de l'adrénaline étant également inhibée par les cyanures et le glutathion, on ne peut, dans ces expériences, invoquer l'hypothèse d'une oxydation spontanée. Blaschko, Richter et Schlossmann (15) ont montré que les mêmes extraits de tissus qui inactivent l'adrénaline en présence de cyanures sont capables d'inactiver la nor adrénaline comprenant un groupement NH^2 non méthylé, le sympathol qui ne comprend qu'un seul radical phénol et la *p*-phénylhydroxyéthylamine, composé ne comportant pas de fonction phénol. Cette oxydase attaque donc particulièrement la chaîne latérale de l'adrénaline, et la configuration $C - CH_2 - N =$ est essentielle pour que l'inactivation se produise.

Cette oxydase a été identifiée par Blaschko, Richter et Schlossmann (16), à la tyramine oxydase de Hare (17) et à l'aliphatique amine oxydase de Pugh et Quastel (18), étant donnée la présence de ces enzymes chez tous les ver-

(1) MALAFAYA-BAPTISTA (A.) et RICO TOSCANO (J.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 1118.
(2) MALAFAYA-BAPTISTA (A.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 547.
(3) MALAFAYA-BAPTISTA (A.) et TOSCANO RICO (J.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 545.
(4) BAYER (G.) et WENSE (Th.), *Arch. Exptl Pathol. Pharm.*, 188, 1938, 114-120, et *Arch. Inter. Pharm. Therap.*, 58, 1938, 103-107.
(5) BONHOMME (F.), *Arch. Inter. Physiol.*, 43, 1936, 341-50.
(6) BONHOMME (F.) et BACQ (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 110.
(7) DONINI (P.), *Rass. Clin.*, 37, 1938, 185-86.
(8) MALAFAYA-BAPTISTA (A.), *Arqu. Pat.* (portugais), 10, 1938, 5-7, d'après *Berg. Ges. Phys.*, 111, 1939, 13-15.
(9) BLASCHKO (H.) et SCHLOSSMANN (H.), *Nature*, 137, 1936, 110.
(10) BAIN (W.-A.) et DICKINSON (S.), *Journ. Physiol.*, 93, 1938, p. 54-55.
(11) BACQ (Z.-M.), *Arch. Inter. Physiol.*, 45, 1937, 1-6.
(12) STEINBERG (A.-D.), *Fiziol. Z.*, 18, 1935, 505-509.
(13) BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *Journ. Physiol.*, 89, 1937, 6-7, et 90, 1937, 1.
(14) KEILIN (D.) et HARTREE (E.), *Proced. Roy. Soc. B.*, 119, 1936, 114.
(15) BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *Journ. Physiol.*, 89, 1937, p. 39.
(16) BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN (H.), *Journ. Physiol.*, 91, 1937, p. 13-14, et *Biochem. Journ.*, 31, 1937, 2187-2196.
(17) HARE (M.-L.-C.), *Biochem. Journ.*, 22, 1928, 968.
(18) PUGH (C.-E.-M.) et QUASTEL (J.-H.), *Biochem. Journ.*, 31, 1937, 2306-2321.

tébrés et chez certains invertébrés, leur comportement vis-à-vis de divers substrats et des inhibiteurs (elles sont inhibées par les substances contenant une chaîne carbonée, alcool, thymol, et ne sont pas sensibles aux cyanures). Ces auteurs désignent cet enzyme sous le nom d'aminoxydase.

Richter (1), qui étudie le mécanisme de cette réaction, admet que l'adrénaline est oxydée par des extraits de foie et d'intestin de cobaye, comme les autres amines primaires et secondaires ; les produits de la réaction étant d'une part un aldéhyde et d'autre part de l'ammoniaque pour les amines primaires de la méthylamine pour les amines secondaires, de la diméthylamine pour les amines tertiaires. Richter discute le rôle physiologique d'une telle dégradation. A côté de l'inactivation d'amines toxiques comme la tyramine, l'aminoxydase joue peut-être le rôle d'un inhibiteur physiologique de l'adrénaline ou de la nor adrénaline en oxydant leur chaîne latérale et en aboutissant à un acide pyrocatéchique [retrouvé d'ailleurs par Weinstein et Manning (2) dans l'urine d'un lapin ayant reçu de l'adrénaline].

D'autre part, d'après Blaschko (3), l'éphédrine non seulement n'est pas oxydée par l'aminoxydase, mais encore elle inhiberait l'action de cet enzyme. Elle partagerait cette propriété avec la phénylisopropylamine. Gaddum (4), établissant une analogie entre l'ésérine et l'éphédrine, admet que celle-ci, en inhibant les effets de l'aminoxydase, favorise l'action de l'adrénaline comme l'ésérine celle de l'acétylcholine. Avec Kwiatkowski (5), il a montré qu'en présence d'éphédrine il est possible d'obtenir, dans la perfusion d'une oreille de lapin restée en contact avec la tête, une augmentation de la teneur d'adrénaline du perfusat.

Phénolases. — Les divers travaux effectués sur les phénolases conduisent à admettre deux transformations successives de l'adrénaline. Dans un premier stade assez bien précisé, l'adrénaline se transforme en adrénochrome, composé physiologiquement inactif ; puis, dans des conditions non encore parfaitement déterminées, l'adrénochrome est transformé en une substance hypotensive, cardio-inhibitrice : l'adrénoxine. Trois séries de travaux distincts se rapportent à ces nouvelles formes d'oxydation de l'adrénaline.

1° Toscano Rico et Malafaya-Baptista (6) ont déjà montré, en 1934, que certains organes (rate de chien, rein de cobaye et de chat, foie de cobaye, de veau ou de porc) détruisent notablement les solutions d'adrénaline additionnées à leurs extraits. D'autre part, l'adrénaline peut être inactivée par du suc frais de pomme de terre (45) ; cette inactivation n'est inhibée ni par les acides aminés, qui empêchent l'auto-oxydation de l'adrénaline, ni par le glutathion oxydé ; par contre, le glutathion réduit et l'acide ascorbique inhibent la destruction de l'adrénaline par les phénolases, résultats confirmés par Heard et Welch (8) ; enfin, l'acétaldéhyde (9) et les sympatholytiques de synthèse (F 983 et F 933) accélèrent cette inactivation.

2° D'autre part, Green et Richter (10) ont admis que les déshydrogénases lactique et malique, préparées d'après Green et Brosteaux (11) à partir du muscle cardiaque de porc, oxydent l'adrénaline et la transforment en adrénochrome, composé rouge [déjà entrevue en 1935 par Weinstein et Manning (12)] susceptible d'agir comme transporteur d'oxygène.

Cette oxydation est accélérée par des agents oxydants, H^2O^2, cytochrome ; inversement, elle est inhibée par le glutathion et l'acide ascorbique. Le cuivre paraît le métal le plus catalytiquement actif dans l'oxydation enzymatique des phénols (13).

(1) RICHTER (D.), *Biochem. Journ.*, 31, 1937, 2022-2028.
(2) WEINSTEIN et MANNING (R.-J.), *Science*, 86, 1937, 19.
(3) BLASCHKO (H.), *Journ. Physiol.*, 93, 1938, p. 7-8.
(4) GADDUM (J.-H.), *Pharm. J.*, 140, 1938, 271, et *Kongresber, XVIe Cong. Intern. Physiol.*, Zurich, 1938, 328.
(5) GADDUM (J.-H.) et KWIATKOWSKI (H.), *Journ. Physiol.*, 94, 1938, 87-100.
(6) TOSCANO RICO (J.) et MALAFAYA-BAPTISTA, *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 42.
(7) TOSCANO RICO (J.) et MALAFAYA-BAPTISTA (A.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 45.
(8) HEARD (R.-D.-H.) et WELCH (A.-D.-M.), *Biochem. J.*, 29, 1935, 998-1008.
(9) BAYER (G.) et WENSE (Th.), *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 188, 1938, 114-120.
(10) GREEN (D.-E.) et RICHTER (D.), *Biochem. J.*, 31, 1937, 596.
(11) GREEN (D.-E.) et BROSTEAUX, *Biochem. J.*, 30, 1936, 1489.
(12) WEINSTEIN (S.) et MANNING (R.-J.), *Proc. Soc. Exptl Biol. a. Med.*, 32, 1935, 1096-1097.
(13) BHAGVAT (K.) et RICHTER (D.), *Biochem. J.*, 32, 1938, 1397-1406.

L'adrénochrome a été isolé à l'état cristallisé ; il est instable, facilement transformable en substances mélaniques, il se comporte comme une orthoquinone ; il se transforme rapidement par hydrogénation en un dérivé incolore, optiquement actif, le groupe CHOH étant probablement respecté. Green et Richter supposent qu'il y a primitivement formation d'orthoquinone, puis fermeture du cycle et apparition d'un hydroindol

```
              CHOH
O =/\/\CH²
   |  ||  |
   |  ||  |
O =\/——N-CH³
```

qui peut d'ailleurs être obtenu, *in vitro*, par oxydation d'adrénaline par une solution de O^3K (1).

D'après Green et Richter, l'adrénaline peut également être transformée en adrénochrome par la catéchinoxydase, mais le dérivé rouge est, dans les conditions d'action de cet enzyme, si peu stable qu'il est toujours difficile et souvent impossible de l'isoler. L'indophénoloxydase obtenue à partir du cœur de porc oxyde également l'adrénaline en présence de cytochrome. Le système indophénoloxydase-cytochrome est présent dans presque tous les tissus animaux.

3° Heirman (2) a montré, dès 1937, qu'au cours de l'oxydation de l'adrénaline et de la tyramine par la tyrosinase il y a formation d'une substance qui ralentit le cœur et diminue l'amplitude de ses contractions. Heirman (3), puis Bacq et Heirman (4) soulignent qu'après avoir obtenu le stade adrénochrome de Green et Richter, qui se caractérise par la coloration rouge des solutions d'adrénaline, les solutions restent inactives pendant quelques heures, puis subitement la solution vient à pâlir et les propriétés cardio-inhibitrices apparaissent. Bacq et Heirman proposent de désigner la substance inhibitrice dérivée de l'adrénochrome sous le nom d'adrénoxine. Si on porte, au cours de la préparation, la solution à 75° pendant quelques minutes, on inactive la phénolase et on peut conserver l'adrénoxine. Si on laisse la réaction se poursuivre sans chauffer la solution, il apparaît un dépôt noir de mélanine ; d'ailleurs, les ferments mélanogènes sont sans action sur l'oxydation de l'adrénaline (5).

Il est remarquable que la nor adrénaline (artérénol) ne s'oxyde pas en substance inhibitrice, alors que le sympathol et l'épinine donnent naissance par oxydation à l'adrénoxine ; ces réactions ne se produisent d'ailleurs qu'en solutions diluées (6).

L'adrénoxine (7) a des propriétés hypotensives, l'effet hypotenseur initial est suivi, chez l'animal chloralosé et vagotomisé, d'un effet hypertenseur secondaire avec accélération de la fréquence cardiaque ; ce dernier effet disparaît par énervation des sinus. L'adrénoxine paraît d'ailleurs produire tous les effets inhibiteurs de l'adrénaline, à l'exception de son action sur l'intestin (8). Ces effets inhibiteurs ne sont modifiés ni par l'atropine, ni par les sympatholytiques ; la cocaïne, qui augmente les effets inhibiteurs de l'adrénaline, amplifie également l'action hypotensive de l'adrénoxine (9). L'adrénoxine réduit le temps de saignement (10), comme d'ailleurs le fait régulièrement l'adrénochrome.

D'autre part, Bacq (11) et Heirman (12) ont pu mettre en évidence dans certains muscles lisses (bronches, estomac, vessie de divers animaux, utérus non gravide de chatte) une phénolase transformant l'adrénaline en adrénoxine. C. Veil (13) signale que les cellules pigmentaires du poisson peuvent également oxyder l'adrénaline, et que l'adrénoxine ferait dilater les mélanophores et expliquerait le noircissement de l'animal consécutif à son éclaircissement dû à l'injection d'adrénaline. La présence de cette phénolase dans certains tissus particuliers paraît être le facteur qui détermine la réponse inhibitrice à l'adrénaline. De telles

(1) RICHTER (D.), DEREK et BLASCHKO (H.), *J. Chem. Soc.*, 1937, 601-602.
(2) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1250.
(3) HEIRMAN (P.), *Arch. Inter. Physiol.*, 46, 1938, 404-416.
(4) BACQ (Z.-M.) et HEIRMAN (P.), *Ann. Physiol., Physicoch., Biol.*, 14, 1938, 476-479.
(5) XIIe réunion de l'Association des physiologistes de langue française 1938, Louvain, 190.
(6) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1267.
(7) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 827.
(8) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1264.
(9) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 825.
(10) DEROUAUX (G.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 73-74, et 131, 1939, 830-831.
(11) BACQ (Z.-M.), *J. Physiol.*, 92, 1938, 28, et *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 341.
(12) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 343, et *Bull. Ac. roy., Belgique*, 1938, 29-35.
(13) VEIL (C.). *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 860-862.

expériences n'ont cependant pu être répétées par Lissak (1). D'autre part, les organes indifférents ou non inhibés par l'adrénaline ne transforment pas celle-ci en adrénoxine. Par contre, l'intestin grêle qui répond par une baisse de tonus à l'adrénaline ne l'oxyde pas en adrénoxine, Heirman en conclut que le mécanisme de l'inhibition adrénalinique de l'intestin doit être différent de celui de l'inhibition adrénalinique des autres muscles. Les essais récents de Goffart (2), établissant la différence très nette d'action sur l'intestin de lapin de solutions diluées d'adrénaline et d'adrénoxine, montrent que l'adrénoxine ne peut être le produit de transformation de l'adrénaline agissant sur l'intestin.

Lissak (3), Morison et Lissak (4) signalent que certains sympatholytiques favorisent l'oxydation de l'adrénaline, *in vivo* et *in vitro* ; cette hypothèse est reprise par Ungar et Parrot (5), qui insistent sur les coïncidences d'action de l'adrénaline agissant sur des animaux ayant reçu des sympatholytiques et de l'adrénoxine agissant sur des animaux normaux.

L'étude des propriétés physiques de l'adrénoxine a été entreprise par Heirman (6) ; l'adrénoxine est une substance hydro- et alcoolo-soluble, elle est peu soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther, elle dialyse et résiste à l'évaporation à sec ; oxydée, elle se transforme en mélanine.

L'oxydation des adrénalines *l*, *d*, et *r* fournit des adrénoxines d'actions physiologiques identiques. On peut en conclure, soit que le CHOH de l'adrénochrome est oxydé et que l'assymétrie du carbone disparaît, soit que les muscles lisses ne sont pas sensibles aux faibles différences d'actions que les diverses adrénoxines présenteraient entre elles.

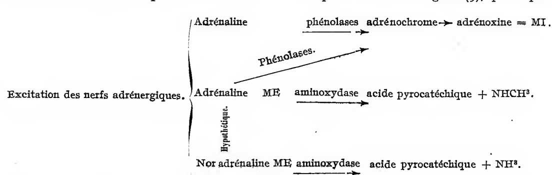
D'autre part, Bacq et ses élèves ont examiné l'action des antioxygènes sur les effets de l'adrénaline et de l'excitation des nerfs adrénergiques. Bacq a montré (7) qu'il existe un parallélisme entre l'action *in vivo* et *in vitro* de l'hydroquinone, du pyrogallol, du phénol et de la pyrocatéchine : ces substances sensibilisent à l'action de l'adrénaline les muscles lisses et la réaction de la membrane nictitante énervée du chat. Kazuo Terai (8) observe une sensibilisation des actions de l'adrénaline par l'hydroquinone, tandis que la quinone exerce une action inhibitrice. C. Veil et Dutant (9) enregistrent l'influence de la pyrocatéchine, de l'hydroquinone et du pyrogallol sur les effets de l'adrénaline et de l'excitation électrique sur les cellules pigmentaires de l'écaille de carpe. L'action des antioxygènes s'exerce sur les tissus et non dans le sang ; elle se différencie essentiellement, d'après Bacq, de la sensibilisation par la cocaïne (10). La pyrocatéchine est également capable d'augmenter les échanges respiratoires provoqués par l'adrénaline chez le chat (11).

Le permanganate de sodium oxyde *in vivo* l'adrénaline. Mais, par contre, la formaldéhyde, l'acétaldéhyde et le méthylglyoxal, qui, *in vitro*, oxydent l'adrénaline, sont indifférents à l'inactivation physiologique de cette substance (12).

III. **Relations entre la biochimie de l'adrénaline et ses effets pharmacologiques.** — La biochimie de l'adrénaline permet d'expliquer plus rationnellement ses effets pharmacologiques rapides et variables suivant les organes (effets excitants ou inhibiteurs). En effet, l'adrénaline se transforme, sous l'influence des phénolases des divers tissus, en adrénoxine, qui peut être considérée comme le médiateur inhibiteur de Cannon ; l'adrénoxine se décompose rapidement en substances mélaniques inactives. D'autre part, l'adrénaline elle-même peut jouer, vis-à-vis de certains organes, le rôle de médiateur excitant ; on peut supposer qu'elle est décomposée rapidement soit en adrénochrome, par les phénolases (l'adrénochrome étant inactif), sans que,

(1) Lissak (K.), *Science*, 1, 1938, 371-372.
(2) Goffart (M.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1372.
(3) Lissak.
(4) Morison (R.-S.) et Lissak (K.), *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 404-411.
(5) Ungar (G.) et Parrot (J.-L.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 62-64.
(6) Heirman (P.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 345.
(7) Bacq (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 179 ; *Bull. Acad. méd. belg.*, 5, 1935, 627 ; *J. Physiol.*, 87, 1936, p. 87, et *Arch. Inter. Physiol.*, 44, 1936, 15-23.
(8) Kazuo Terai, *Folia Pharmacol. Japon*, 19, 1934, 248-258.
(9) Dutant (J.) et Veil (C.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 879, et *Kongresb. des XVI Intern. Physiol.*, Zurich, 1938, 91.
(10) Bacq (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 112.
(11) Meloni (L.) et Ferrari (L.), *Arch. Inter. Pharm. Thérap.*, 56, 1937, 146-150.
(12) Bacq (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1247, et *Arch. Inter. Physiol.*, 46, 1938, 125-140.

pour des raisons qui nous échappent encore, l'oxydation puisse se poursuivre, soit sous l'influence d'aminoxydase en méthylamine et en acide pyrocatéchique. L'hypothèse d'une déméthylation de l'adrénaline et de sa transformation en dérivé nor non oxydable par les phénolases n'est pas exclue ; la nor adrénaline serait scindée par l'aminoxydase en ammoniaque et en acide pyrocatéchique. Des expériences ultérieures sur les produits de décom-



position de l'adrénaline dans l'organisme résoudront les dernières incertitudes sur son mode d'action.

II. Sympathomimétiques parfaits. Adrénaline.

I. Adrénalinogenèse. État physico-chimique de l'adrénaline dans les tissus et dans le sang. — Quelques hypothèses distinctes ont été émises pour tenter d'expliquer l'adrénalinogenèse ; jusqu'ici, aucune n'a reçu de confirmation expérimentale.

Les relations de structure de l'adrénaline avec la tyrosine et la phénylalanine ont fait supposer, en 1906, à Halle (1) que ces deux substances pouvaient être les précurseurs de l'adrénaline.

De nombreuses expériences ont été effectuées pour tenter une synthèse de l'adrénaline dans des conditions physiologiques. D'après Schuler (2), Schuler, Bernhardt et Reindel (3), l'adrénaline se forme aux dépens de la tyrosine, puis de la tyramine ; les deux organes coopérant à cette synthèse seraient les reins, qui produiraient la décarboxylation, et les surrénales, qui transformeraient la tyramine en adrénaline. Pour Reiji Imaizumi (5), le précurseur de l'adrénaline dans les surrénales est un complexe de la tyramine. Ces expériences sont en contradiction avec toutes les expériences antérieures, notamment celles de Ewins et de Laidlaw (6), de Trendelenburg (7), de Funk (8).

D'après Abelous et Argaud (9), qui ne préjugent pas du mécanisme de l'adrénalinogenèse, le cortex surrénal jouerait un rôle essentiel, plus important que la médullaire ; leur hypothèse est discutée par Blanchard (10).

Stehle, Melville et Oldham (11), comme déjà avant eux Vines (12), considèrent la choline comme le précurseur de l'adrénaline. Ils basent cette hypothèse sur l'analogie de position des oxydryles qui, dans ces deux substances, sont en β par rapport à l'azote.

Des expériences ont été tentées pour préciser l'état physico-chimique de l'adrénaline dans les surrénales et le sang. Quelques auteurs se sont préoccupés de mettre en évidence depuis 1926, dans les surrénales, une combinaison d'adrénaline, dite adrénaline virtuelle ou

(1) HALLE, *Hofmeisters Beitr.*, 8, 1906, 276.
(2) SCHULER (W.), *Klin. Wschr.*, 1, 1935, 606.
(3) SCHULER (W.), BERNHARDT (H.) et REINDEL (W.), *Z. Physiol. Chem.*, 243, 1936, 90-102.
(4) SCHULER (W.) et WEIDEMAN (A.), *Z. Physiol. Chem.*, 233, 1935, 235-256.
(5) REIJI IMAIZUMI, *Japan J. Med. Sci. IV, Pharmacol*, 10, 2-3 ; *Proc. Japan, Pharmacol. Soc.*, 11, 1937, 106-107.
(6) EWINS et LAIDLAW, *J. Physiol.*, 40, 1910, 275.
(7) TRENDELENBURG (P.), *Die Hormone*, Springer, Berlin, 1929.
(8) FUNK (K.), *J. Chem. Soc.*, 1912, 1004.
(9) ABELOUS et ARGAUD, *C. R. Acad. sc.*, 193, 1931, 369 ; *C. R. Acad. sc.*, 195, 1932, 338, et *C. R. Acad. sc.*, 199, 1934, 318.
(10) BLANCHARD (L.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 750.
(11) STEHLE (R.-L.), MELVILLE (K.-I.), OLDHAM (F.-K.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 56, 1936, 473-481.
(12) VINES (H.-W.-C.), *Endocrinology*, 11, 1937, 224-228.

adrénaline masquée. Mouriquand et Leulier, Paget et ses collaborateurs, Abelous et Argaud supposent que l'adrénaline est engagée dans une combinaison qui la dérobe à l'action des réactifs. L'adrénaline serait libérée de cette combinaison, immédiatement après la mort, par abandon des surrénales dans le vide sulfurique.

L'existence de cette adrénaline virtuelle a été mise en doute par de nombreux auteurs, Molinelli et Mazzoco (1), Binet et Weller (2), Devine (3), Bouvet P. (4), Antoinette Cahen (5), Mlle Vinet (6). Après ces critiques, il ne semble pas que l'existence de l'adrénaline virtuelle soit à l'heure actuelle démontrée. Il est vraisemblable que les difficultés techniques auxquelles on se heurte pour isoler et doser l'adrénaline des tissus, difficultés sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement, sont la cause des résultats aberrants obtenus par certains auteurs. Broun et Scheiner (7) admettent néanmoins la présence dans le sang d'un principe adrénalinique non ultrafiltrable, provenant de la glande surrénale. En effet, en mettant des glandes surrénales fraîches de chien en contact avec du sérum, la majeure partie du principe adrénalinique du sérum n'est pas ultrafiltrable, mais devient ultrafiltrable soit par addition de chlorure de calcium, soit de solvants lipidiques (éther, benzène), soit d'acides abaissant le *p*H à 4-4,5. Par contre, Lewis et Combes (8) considèrent la majeure partie de l'adrénaline du sang comme ultrafiltrable.

II. Extraction et dosage de l'adrénaline. — La détermination de la teneur des tissus en adrénaline se heurte aux difficultés inhérentes à tous les dosages de base ou d'alcaloïdes dans les tissus, difficultés qui concernent d'une part leur extraction, d'autre part leur dosage proprement dit.

(1) MOLINELLI et MAZZOCCO, *C. R. Soc. biol.*, 99, 1928, 1001.
(2) BINET (L.) et WELLER (G.), *C. R. Soc. biol.*, 115, 1934, 598-599.
(3) DEVINE (J.), *Biochem. J.*, 30, 1936, 1768-1774.
(4) BOUVET (P.), *Bull. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 695-712.
(5) CAHEN (Antoinette), Communication inédite.
(6) Mlle VINET (A.), *Bull. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 678-694.
(7) BROUN (D.), SCHEINER (H.), *C. R. Acad. sc.*, 201, 1935, 794.
(8) LEWIS (J.-T.) et COMBES (T.-S.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 174, et *Rev. Soc. Argentina Biol.*, 14, 1938, 566-569.

1° *Extraction.* — Par défécation acide ou par traitement au moyen des solvants organiques du sang, il se produit une adsorption de l'adrénaline ajoutée au sang ; sur les protides ainsi précipités [Paget (9), Gedroye et Koskowski (10), Gaddum et Schild (11), Bain et Gaunt (12), Antoinette Cahen (13)], la perte d'adrénaline observée peut atteindre 70 p. 100.

Stewart et Rogoff (14) ont observé que la majeure partie de l'adrénaline ajoutée à du sang défibriné se retrouve dans le sérum. Antoinette Cahen a confirmé cette observation et l'applique au dosage de l'adrénaline. Après centrifugation immédiate à basse température du sang, ou, mieux, du sang dilué, on prélève le sérum, on lave les globules avec du sérum physiologique, le liquide surnageant est additionné au sérum, le dosage d'adrénaline peut être effectué soit directement, par voie biologique, soit après défécation trichloracétique par voie chimique. Pour des quantités de l'ordre de 100 à 200 γ ajoutées à du plasma, la défécation trichloracétique permet de retrouver la totalité de l'adrénaline. Pour des quantités de l'ordre de 10 à 50 γ il n'est retrouvé que 75 p. 100 d'adrénaline par voie chimique alors que 100 p. 100 sont retrouvés par dosage direct par voie biologique. Ces résultats sont confirmés par D'Silva (15) qui ne caractérise que 61 p. 100 d'adrénaline alors que 10 γ sont ajoutés à 1 centimètre cube de plasma. Ces expériences prouvent la grande facilité d'adsorption de l'adrénaline sur les protéines, elle s'adsorbe également sur le noir animal (16). Utilisant la méthode chromatographique, Whitehorn (17) adsorbe l'adrénaline du sang sur de l'acide silicique (peu hydraté et finement divisé). L'adrénaline adsorbée est ainsi séparée de

(9) PAGET (M.), *Thèse de pharmacien supérieur*, 1931.
(10) GEDROYE (M.) et KOSKOWSKI (W.), *C. R. Soc. biol.*, 105, 1930, 409.
(11) GADDUM (J.-H.) et SCHILD (H.), *J. Physiol.*, 80, 1933, 9.
(12) BAIN (W.-A.) et GAUNT (W.-E.), *J. Physiol.*, 87, 1936, p. 8.
(13) CAHEN (ANTOINETTE), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 221.
(14) STEWART (G.-M.) et ROGOFF (J.-M.), *J. Pharm. Exptl Ther.* 9, 1917, 393.
(15) D'SILVA (J.-L.), *Biochem. J.*, 31, 1937, 2171-2177.
(16) DOMENICI (F.), *Boll. Soc. Ital. Biol.*, 10, 1935, 53-55.
(17) WHITEHORN (J.-C.), *J. Biol. Chim.*, 108, 1935, 633-643.

diverses substances réductrices ; de plus, cette méthode a l'avantage de concentrer l'adrénaline. Pour éluder l'adrénaline, Whitehorn utilise l'acide sulfurique 2/3 N ; le dosage d'adrénaline est ensuite effectué par réduction d'acide arsénomolybdique en présence d'un mélange sulfite-acide sulfurique. Appliquée au sang, cette méthode permet de retrouver 50 à 70 p. 100 d'adrénaline ajoutée ; elle permet également, d'après l'auteur, le dosage chimique de concentration d'adrénaline dans le sang de 2×10^{-8}.

Cette méthode a été critiquée par Giordane et Zeglio (1) qui prétendent que, dans les conditions précisées par Whitehorn, l'adsorption de l'adrénaline par l'acide silicique n'est que partielle. Comme, en présence d'hyposulfite, l'adrénaline échappe à l'oxydation par les ferments et que l'hyposulfite favorise l'adsorption de l'adrénaline, ces auteurs recueillent le sang dans une solution d'hyposulfite de sodium à 3 p. 100 et lavent l'acide silicique avant l'adsorption avec la même solution ; les réactifs du dosage sont directement versés sur le filtre. Plus récemment, Shaw (2) utilise une suspension d'alumine qui n'adsorbe totalement l'adrénaline qu'au *p*H 8,5, alors qu'au *p*H 4 seul le glutathion est adsorbé. Le dosage est effectué en dissolvant le précipité dans la soude et en ajoutant à la solution les réactifs du dosage (acide arsénomolybdique, etc...). Cet auteur dose ainsi 0,04 γ d'adrénaline avec une erreur de 35 p. 100. Cette technique est applicable au sang et aux tissus.

2° *Dosages.* — Le dosage proprement dit d'adrénaline après son extraction peut être fait par voie chimique ou par voie biologique.

On trouvera dans l'excellente revue de Barker, Eastland et Evers (3) une critique de diverses *déterminations colorimétriques* de l'adrénaline : technique de Folin, Cannon et Denis, qui utilisent le réactif phosphotungstique et qui permet le dosage de très faibles quantités ; technique de Bailly, utilisant la réaction de Combessati et de Deniges au chlorure mercurique, très étudiée récemment par Mlle Vinet (4) ; technique de Frankel et Allers à l'iodate de potassium ; technique d'Ewins au persulfate de potassium, toutes trois moins sensibles que la précédente.

Barker et ses collaborateurs aboutissent à la conclusion que seule la méthode au persulfate est susceptible, dans des conditions de *p*H et de température bien déterminées, de fournir des résultats comparables à ceux du dosage biologique, mais cette méthode ne permet pas de doser des concentrations plus faibles que 10^{-5}.

Kobayashi (5), qui critique la technique de Folin, préconise l'emploi de l'acide phosphomolybdique ; Devine (6) rapporte les erreurs par excès, qui sont de règle, à la non-spécificité de la réaction qui se produit avec l'acide urique et l'acide ascorbique.

Les *dosages biologiques* d'adrénaline les plus utilisés sont basés sur les actions pharmacologiques suivantes :

1° L'hypertension passagère provoquée chez le chat et le chien atropiné (ces techniques permettent le dosage de 0,2 à 4 γ). Récemment Hermann, Jourdan, Morin et Vial (7), reprenant l'observation d'Elliot (1913), qui avait montré la très grande sensibilité vasculaire, vis-à-vis de l'adrénaline, du chat et du chien à moelle épinière détruite, caractérisent 1/100 de γ d'adrénaline chez le chien sans moelle.

2° L'inhibition passagère du tonus de l'intestin isolé, qui permet le dosage de 0,05 à 2 γ d'adrénaline. Jeanne Lévy et E. Michel (8) ont examiné l'action de l'adrénaline sur divers fragments d'intestin isolé. Bien que l'intestin de lapin paraisse le plus sensible à l'adrénaline, ces auteurs recommandent, pour le dosage, le duodénum de rat, qui offre le triple avantage d'être animé de mouvements pendulaires peu amples et de présenter une résistance considérable et une sensibilité suffisante. L'intestin grêle de cobaye peut également être utilisé pour ces dosages.

3° La vaso-constriction du train postérieur de grenouille, de lapin, de cobaye. Cette tech-

(1) GIORDANE et ZEGLIO, *Arch. sc. méd.*, 64, 1937, 325-332.

(2) SHAW (F.-H.), *Biochem. J.*, 32, 1938, 19.

(3) BARKER, EASTLAND et EVERS, *Biochem. J.*, 26, 1932, 2129.

(4) Mlle VINET (A.), *Bull. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 678-694.

(5) KOBAYASHI SCHIDZNO, *Jap. J. Med. Sc. Trans. I, IV, Pharmacol.*, 8, 1935, 152-154.

(6) DEVINE (J.), *Biochem. J.*, 31, 1937, 545.

(7) HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 55, 1937, 104-111, et *Arch. Inter. Physiol.*, 44, 1937, 125-138.

(8) LÉVY (JEANNE) et MICHEL (E.), *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 35, 1937, 389-406.

nique, très sensible, ne permet pas de dosage rigoureux.

4° Les actions chronotropes et inotropes positives du cœur isolé de grenouille ou de *Bufo vulgaris* qui se manifeste pour une concentration de 10^{-8} d'adrénaline. Lœwi (1) conseille d'essayer sur le cœur des solutions dialysées, il décrit un modèle particulier de dialyseur et utilise, pour ces essais, un Ringer exempt de bicarbonate.

5° L'action sur la membrane nictitante énervée du chat, bien étudiée par l'école de Cannon, puis par Bacq.

A côté des dosages physiologique ou chimique, on réalise directement sur les organes des réactions histochimiques qui permettent de caractériser l'adrénaline. Pawlikowski et Slebodzinski (2) ont étudié la coloration des cellules de la médullaire des surrénales, par la méthode panoptique de Pappenhein. Ils ont montré que la coloration verte obtenue est en relation avec l'action oxydante de l'oxyde de chrome sur le bleu de méthylène. Pawlikowski (3) a appliqué cette méthode au sang. Les globules rouges se colorent en vert ; d'après cet auteur, les globules rouges adsorbent l'adrénaline du plasma sanguin et constituent un régulateur du taux de l'adrénaline dans le système sanguin. D'après Vialli (4), la réaction de Henle-Kurkiewicz au bleu de méthylène n'est pas spécifique de l'adrénaline.

3° *Teneur des différents tissus en adrénaline.* — Les difficultés d'extraction de l'adrénaline dues à son pouvoir adsorbant, à sa facilité d'oxydation dans certaines conditions, et au manque de spécificité des dosages colorimétriques, rendent très douteux la plupart des résultats obtenus dans la détermination du taux de l'adrénaline dans les différents tissus. Signalons cependant les travaux de l'école japonaise, Hiroshi Endo (5) a examiné la teneur en adrénaline des surrénales de rat de mai à décembre et a trouvé une moyenne de $0^{mg},090$ par gramme. Chez la souris, cette moyenne est de $0^{mg},352$ par gramme. Des injections régulières d'adrénaline diminuent, chez le rat comme chez la souris, la teneur en adrénaline des surrénales. Hiroaki Kishima (6) détermine chez le chien, dans les surrénales, une teneur moyenne de $0^{mg},88$ par gramme ; il signale que l'histaminémie abaisse la teneur des surrénales en adrénaline.

D'autre part, plus récemment, Lœwi (7), utilisant le cœur de grenouille comme test, titre des extraits dialysés de cœur de grenouille et de cobaye. Le cœur de cobaye contient 0,1 à 0,2 γ d'adrénaline par gramme, soit environ 1/10 de la teneur du cœur de grenouille qui contient 1 à 2 γ par gramme. D'autre part, il n'y a pas de différence sensible dans la teneur en adrénaline du ventricule et de l'oreillette.

Pharmacologie.

1° Mode d'administration, action des faibles doses administrées massivement ou par perfusion continue. — Depuis une trentaine d'années, on reconnaît une action hypotensive aux très faibles quantités d'adrénaline introduites par la voie veineuse dans la circulation du chien ou du chat. Le mécanisme de cette vaso-dilatation n'a pas encore été précisé ; cependant Hermann, Morin et Vial (8) ont montré que de très faibles quantités d'adrénaline injectées par la voie intraveineuse à un chien sans moelle ne produisent jamais d'hypotension. D'autre part, Malméjac, Donnet et Jonesco (9) n'ont jamais obtenu de vaso-dilatation des vaisseaux cutanés par injection dans une artère cutanée de faibles quantités d'adrénaline ; les doses de 1/20 à 1/50 de γ provoquent de la vaso-constriction, des doses plus faibles ne sont suivies d'aucun effet, l'injection de cocaïne intensifie et surtout prolonge les effets vaso-constricteurs. Ces auteurs signalent que leurs résultats sont en accord avec ceux d'Heirman ; attribuant les effets vaso-dilatateurs de l'adrénaline à la formation d'adrénoxine, ils pensent que l'absence d'action vaso-dilatatrice coïncide avec l'ab-

(1) Lœwi (O.) *Pflüg. Archiv.*, 237, 1936, 504-514.
(2) Pawlikowski (T.) et Slebodzinski (T.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 465.
(3) Pawlikowski (T.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 467.
(4) Vialli (M.), *Arch. biol.*, 48, 1937, 449-459.
(5) Endo Hiroshi, *Jap. J. Med. Sc.*, 4, 1933, 82-83, *Japan J. Med. Sc., IV, Pharm.*, 1934, 81-83.
(6) Hiroaki Kishima, *Jap. J. Med. Sc., IV, Pharm.*, 10, 2-3, *Proc. Jap. Pharmac. Soc.*, 11, 1937, 64.
(7) Lœwi (O.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 17, 1937, 139.
(8) Hermann (H.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 1099-1101.
(9) Malmajac (J.), Donnet (V.) et Jonesco (G.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 560-562.

sence de catéchinoxydase dans la peau, signalée par Heirman.

Le rôle de l'adrénalinémie physiologique dans le maintien de la pression artérielle dans l'hypertension essentielle a depuis longtemps attiré l'attention des chercheurs. Pour tenter d'éclaircir ce rôle, il a paru intéressant d'étudier les effets cardio-vasculaires provoqués par l'injection intraveineuse continue d'adrénaline. Les résultats obtenus par divers auteurs ne sont pas concordants ; Hermann et ses collaborateurs signalent que, chez le chien, la perfusion d'adrénaline produit une hypertension primitive qui diminue peu à peu pour êter réduite à zéro après un temps plus ou moins long, malgré le maintien de la perfusion. Ces résultats sont confirmés par Scheiner (1) qui fait pénétrer l'adrénaline dans le sang d'une façon continue, par dialyse, en appliquant la méthode de Gautrelet, Broun, Scheiner et Corteggiani (2), puis par Tiffeneau et Scheiner (3). Ces auteurs perfusent à vitesse constante des solutions d'adrénaline dans du sérum physiologique à des concentrations de 1/500 000 à 1/10 000 pendant environ une heure et demie. Lorsque la pression est revenue à son taux normal, malgré la perfusion continue, il est possible, en faisant varier ou le débit dans un sens ou dans l'autre, ou le rythme de la perfusion, de provoquer soit une nouvelle hypertension, soit une hypotension plus marquée. D'autre part, la cocaïnisation du chien, au cours de la perfusion, provoque un effet hypertenseur caractérisé non seulement par son intensité, mais par sa durée. La cocaïnisation préalable de l'animal prolonge la durée de l'hypertension initiale et le retour à la normale se fait plus tardivement.

Plus récemment, Hermann, Jourdan, Morin et Vial (4) ont repris cette question ; ils insistent sur le fait que le siège des phénomènes observés (retour de la pression à la normale, hypotension légère, consécutive) est périphérique, et que c'est au niveau de la fibre lisse vasculaire que se produit ce phénomène dont la nature n'est pas précisé. Chez le chien qui a reçu du dioxane, l'injection continue d'adrénaline restitue à cette substance son pouvoir hypertenseur (5).

Tiffeneau et Scheiner (6) ont également étudié l'effet inhibiteur de l'adrénaline sur l'intestin isolé de cobaye maintenu au contact du poison. On sait que cet effet n'est pas durable ; ces auteurs ont contrôlé que l'inhibition cesse alors que l'adrénaline est encore dans le bain, présente à une concentration qui serait active sur un intestin normal. L'effet inhibiteur cesse, un effet tonique lui succède, Tiffeneau et Scheiner expliquent ce phénomène (7) en faisant appel à un mécanisme antagoniste susceptible de devenir prépondérant. La cessation des effets d'un poison potentiel comme l'adrénaline proviendrait d'un équilibre physiologique entre la réaction du poison sur l'organe et la réaction de sens inverse manifestée par l'organe, cette dernière réaction étant considérée comme une réaction d'adaptation (8).

D'autre part, Baudouin, Benard, Lewin et Sallet (9) chez le chien, comme avant eux, Kretschmer (10) chez le lapin, ont maintenu d'une façon durable un certain degré d'hypertension en perfusant l'adrénaline d'une manière continue avec une vitesse constante. Des résultats identiques sont obtenus par Prohaska, Harms et Dgrastedt (11) qui maintiennent chez le chien, par perfusion continue d'adrénaline, de l'hypertension pendant deux semaines.

On peut se demander si les résultats divergents obtenus par ces deux groupes de chercheurs ne sont pas dus à des différences individuelles des chiens chez lesquels l'adrénaline s'oxyderait ou en adrénoxine ou en adrénochrome, avec des vitesses différentes. Il serait

(1) Scheiner (H.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 624-626.

(2) Gautrelet (J.), Broun (D.), Scheiner (H.) et Corteggiani (E.), *C. R. Acad. sc.*, 202, 1936, 1302.

(3) Tiffeneau (M.) et Scheiner (H.), *Bull. Acad. méd.*, 120, 1938, 15.

(4) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 952-954.

(5) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 282-4.

(6) Tiffeneau (M.) et Scheiner (H.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 448-451.

(7) Tiffeneau (M.) et Scheiner (H.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 627-630.

(8) Tiffeneau (M.) et Scheiner (H.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 411-414.

(9) Baudouin (A.), Benard (H.), Lewin (J.) et Sallet (J.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 529-531 ; *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 73-76 ; *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 1157-1159, et *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 379.

(10) Kretschmer, *Arch. Exptl Pathol. Pharm.*, 57, 1907, 421.

(11) Prohaska (J. van), Harms (H.-P.) et Dragstedt (L.-R.), *Ann. Surg.*, 106, 1937, 857-867.

intéressant, à cet effet, d'étudier la perfusion continue d'adrénaline chez des animaux ayant reçu des antioxygènes.

2° **Variations de la sensibilité à l'adrénaline.** — L'adrénaline administrée par la voie intraveineuse, dans la veine de l'oreille ou dans les veines mésentériques, est plus active chez le lapin adulte que chez de jeunes animaux de 700 à 800 grammes; administrée par les voies sous-cutanée, intramusculaire, rectale ou orale, elle est, au contraire, plus active chez le jeune animal. La sensibilité des tissus périphériques des animaux adultes est plus grande que celle des jeunes animaux (1).

3° **Effets pharmacodynamiques.** — Chang (2) a montré que les effets de l'adrénaline chez le chat normal s'exercent par sensibilité décroissante sur le foie, la glycémie, les vaisseaux, le cœur énervé, la membrane nictitante, l'estomac, l'iris, le muscle pilomoteur, les glandes salivaires. L'action vaso-motrice de l'adrénaline a retenu l'attention de divers chercheurs. R. Hamet (3) admet, pour une partie tout au moins, l'origine périphérique de la vaso-dilatation secondaire de l'adrénaline. De faibles doses d'adrénaline sont capables de provoquer chez le singe de la vaso-dilatation, alors que des doses plus élevées sont suivies de vaso-constriction, en même temps qu'augmente le volume de la main (4). Sous l'influence de l'adrénaline, les vaisseaux pulmonaires se dilatent (5, 6). Les vaisseaux des territoires cutanés réagissent comme ceux des territoires profonds chaque fois qu'une hyperadrénalinémie se manifeste (7). Sur les vaisseaux de placenta humain, l'adrénaline est vaso-constrictrice (3). La persistance d'un faible effet vaso-dilatateur de l'adrénaline après énervation du sinus carotidien et section du nerf dépresseur a été étudiée (9, 10, 11). L'action cérébrale de l'adrénaline, qui se traduit chez l'animal entier par de la vaso-dilatation mise en évidence par Cachera et Fauvert (12), a fait l'objet de travaux importants de Bouckaert et Jourdan (13). Ces auteurs ont montré que, sur la tête isolée de chien, l'adrénaline provoque une constriction des vaisseaux du cerveau, mais que dans la circulation générale c'est la vaso-dilatation qui l'emporte; il s'établit un conflit entre l'action distensive de l'hypertension et l'action vaso-dilatatrice locale.

L'adrénaline n'a aucun effet vaso-moteur (14) sur le cobaye ayant le scorbut; l'administration d'acide ascorbique fait réapparaître l'action hypertensive de l'adrénaline. L'adrénaline atténue la réaction pseudomotrice d'une langue énervée et n'exerce jamais sur le phénomène de Philippeaux-Vulpian (15) d'action favorisante.

Sur le rythme idio-ventriculaire du chien, l'adrénaline provoque, suivant l'état préalable des ventricules, et suivant le degré de stimulation ventriculaire, soit de l'accélération coupée d'extrasystoles, soit des accès de tachycardie paroxystique, soit de la fibrillation ventriculaire (16). L'action de l'adrénaline sur le cœur de tortue (17) et sur le cœur d'huître (18) a été examinée.

L'adrénaline, comme l'éphédrine, provoque une élévation de la pression intrapleurale en même temps qu'une diminution de l'amplitude des oscillations (19). Cette action est supprimée par administration préalable des sympatholytiques.

L'adrénaline augmente la sécrétion sous-maxillaire après section et dégénérescence de la corde du tympan (20); cette action est due à une augmentation de l'excitabilité des cellules

(1) HASEGAWA (M.), *Proc. Japan Pharm. Soc.*, 14-15, 1933.
(2) CHANG (S.), *Chin. J. Phys.*, 12, 1937, 397-404, d'après *Chem. Abst.*, 1938, 3027.
(3) HAMET (R.), *C. R. Acad. sc.*, 207, 1938, 304-306.
(4) STORM (C.-J.), *Acta Brevia Neerl. Phys. Pharmac. Microb.*, 5, 1935, 57.
(5) ITO (S.), *Folia Endocrinol. Jap.*, 12, 1936, 35-36.
(6) KITAMURA (R.), *Folia Endocrin. Jap.*, 14, 1938, 34-35.
(7) MALMEJAC (J.) et DESANTI (E.), *C. R. Soc. biol.* 127, 1938, 1014-1016.
(8) EULER (U.-S.), *J. Physiol.*, 93, 1938, 129-143.
(9) NOWAK (J.-G.) et SAMAAN (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 51, 1935, 463-487.
(10) EULER (U. S.), *J. Physiol.*, 92, 1938, 111-123.
(11) LIANG (WEI CHU) et FONG (Y.-H.), *Quart. J. Exptl Physiol.* 27, 1938, 307-317.
(12) CACHERA (R.) et FAUVERT (R.), *C. R. Soc. biol.* 122, 1936, 365-369.
(13) BOUCKAERT (J.-J.) et JOURDAN (F.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 84-87; *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 88-90; *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 54, 1936, 109-128, et *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 255-257.
(14) KASSAHARA (C.-M.) et NISHIZAWA (Y.) et HIRAO (S.), *Klin. Wochsch.*, 16, 1937, 1618.
(15) TOURNADE (A.). CHEVILLOT (M.) et CHARDON (G.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 1397-1399.
(16) JOURDAN (F.) et FROMENT (R.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 619-621.
(17) SATO YASUO, *Tohoku J. Exptl. Med.*, 32, 1938, 20-26.
(18) JULLIEN (A.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 211-213.
(19) TROISIER (J.), BARIÉTY (M.), KOHLER (D.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 878-880.
(20) BONVALLET (M.) et MINZ (B.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 162-164.

sécrétoires de la stimulation sympathique. Elle modifie le réflexe linguo-maxillaire dans le même sens que l'acétylcholine, c'est-à-dire augmente la réponse réflexe; l'action de l'adrénaline est plus régulière, plus forte, plus durable que celle de l'acétylcholine.

A faibles doses, l'adrénaline augmente le tonus de l'estomac; aux fortes doses, elle le diminue (1).

La perfusion d'adrénaline provoque de l'oligurie ou de la polyurie suivant le rythme ; une vitesse rapide de perfusion provoque de l'oligurie ; une vitesse lente, de la polyurie (2).

D'après Cortivo (3), les lapins acquièrent vis-à-vis de l'adrénaline une tolérance telle que l'animal peut supporter quinze fois la dose minimum mortelle.

Tournade et Rocchisani insistent sur l'efficacité de l'injection intracardiaque d'adrénaline dans le traitement de la syncope chloroformique (4) tardive de l'anesthésie, alors qu'ils mettent en doute la légitimité de la même intervention dans la syncope primitive qui survient après inhalation de quelques bouffées d'anesthésiques.

Récemment, Hermann (5) classe les composés halogénés volatils de la série des carbures saturés susceptibles de provoquer des syncopes précoces du type adrénalino-chloroformique.

Un grand nombre de substances influencent les effets de l'adrénaline ; de nombreux travaux sur l'action sensibilisante de la cocaïne à l'adrénaline ont été entrepris vis-à-vis de divers tests : vaisseaux (6, 7, 8), glandes surrénales énervées (9), intestin, utérus *in situ* (10), muscle rétracteur du pénis (11), glycémie (12). L'association adrénaline-cocaïne provoque aussi une augmentation de la toxicité de ces substances (13) chez le cobaye. La strychnine (14) exerce vis-à-vis des composés adrénaliniques une action comparable à celle de la cocaïne. Les barbituriques (15), la testostérone augmentent l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline ; il en est de même des amino-acides (16, 17), qui agissent dans le même sens sur les effets cardiaques (18), mais non sur les effets musculaires (19). La vagotonine augmente l'intensité de la contraction de la rate provoquée par l'adrénaline (20), elle diminue l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin (21). L'iodométhylate d'hexaméthylène-tétramine sensibilise également l'effet hypertenseur de l'adrénaline par un mécanisme complexe (22). Par contre, des suspensions colloïdales de lécithine, de céphaline (23), le glycérophosphate de sodium (24), le glycérol ou la gélatine (25) diminuent les effets hypertenseurs de l'adrénaline ; l'acétyl-β-méthylcholine supprime le rythme ventriculaire provoqué par l'adrénaline (26). L'adrénaline n'empêche pas le collapsus vasculaire dû au nitrite de sodium (27), elle protège le rat contre l'intoxication provoquée par le sulfate de magnésie (28) ou la strychnine (29).

4° **Adrénalino-sécrétion.** — Un grand

(1) SATO (S.), *Tohoku J. Exptl Med.*, 27, 1935, 448-464.
(2) TOTH (L.-A.), *Am. J. Physiol.*, 119, 1937, 140-148,
(3) CORTIVO (B.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 8, 1938, 745-748.
(4) TOURNADE (A.) et ROCCHISANI (L.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 691-694.
(5) HERMANN (H.), *Anesthésie et analgésie*, 5, 1939, 1-10.
(6) MOLLER (K.-O.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 57, 1937, 51-63.
(7) BOISSUCK (S.), *Tübingen Diss.*, 1935, 27, d'après *Ber. Ges. Physiol.*, 98, 1937, 351.
(8) TAUBMANN (G.), *Pract. Ol.*, 1, 1938, 122-125, d'après *Berg. Ges. Physiol.*, 111, 1939, 485.
(9) LEWIS (J.-T.) et PRIETO (R.-O.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 169-172, et *Rev. Soc. Argentina Biol.*, 14, 1938, 555-560.
(10) KUNISCHO KAORU, *Folia Pharmacol. Jap.*, 21, 13-22.
(11) LUDUENA (F.-P.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 176-178.
(12) KNUD (M.-O.) et STEFANSON (C.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.* 57, 1937, 35-44.
(13) HAZARD (R.) et MANGEOT (A.), *J. Pharm. Chim.*, 28, 1938, 375.
(14) MARTINETTI (R.) et MARRI (R.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 14, 1939, 48-50.
(15) BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (CH.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 281-284.
(16) KARASEK (F.) et POUPA (O.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 116-118.
(17) SHUZO (Z.), *Fol. Pharmacol. Jap.*, 22, 1936, 81.
(18) KONDO KIN ICHIRO, *Japan J. Med. Sc. Pharm.*, 11, 1937, 1-2.
(19) ISHIHARA (T.), *Fol. Pharmacol. Jap.*, 25, 1938, 55-71 et *Fol. Pharmacol. Jap.*, 25, 1938, 59-71.
(20) FRANCK (C.) et GRANDPIERRE (R.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 347-350.
(21) HENNECQUIN (L.) et FRANCK (C.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 352-353.
(22) KASWIN (A.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 624-627.
(23) BROUN (D.) et BEAUNE (A.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 1202-1204.
(24) JENEY (A.-V.) et MEHES (J.-V.), *Arch. Exptl Pathol. Pharm.*, 179, 1935, 403-414.
(25) CAIZZONE (G.), *Bioch. Terap. Sper.*, 25, 1938, 171-175.
(26) HOFF (H.-E.) et NAHNIN (L.-H.), *J. Pharm. Exptl Therap.*, 52, 1934, 235-245.
(27) WILKINS (R.) et WEISS (S.) et HAYNES (F.-W.), *J. Clin. Inv.*, 17, 1938, 41-51, d'après *Chem. Abs.*, 1938, 2617.
(28) FALCK (J.) et LANGE (E.), *Klin. Woch.* 14, 1935, 1209-1211.
(29) ROTTER (H.), *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 183, 1936, 595-606.

nombre d'états et de substances sont susceptibles de provoquer de l'adrénalino-sécrétion. Hermann, Jourdan, Morin et Vial (1), qui ont montré l'exquise sensibilité du chien sans moelle à l'adrénaline, ont proposé de l'utiliser comme transfusé dans les expériences d'anastomose surrénalo-jugulaire destinées à étudier l'adrénalino-sécrétion.

L'adrénaline par perfusion continue est capable de diminuer l'adrénalino-sécrétion (2), alors que l'hypertension augmente cette dernière (3). On s'est demandé si les cas pathologiques d'hypertension n'avaient pas pour origine une adrénalino-sécrétion exagérée (4). On sait depuis longtemps (Houssay et Molinelli) que l'acétylcholine produit de l'adrénalino-sécrétion qui est accrue par l'injection d'atropine. Tournade, Sarrouy et Chevillot (5) démontrent l'action directe de l'acétylcholine sur le tissu chromaffine, posent la question d'une intervention purement adrénalinique dans les réactions nicotiniques de l'acétylcholine (6), puis admettent que le facteur adrénalinique, bien qu'important, n'est pas exclusif, et que l'acétylcholine participe elle-même à l'effet nicotinique (7). D'autre part, Hermann et ses collaborateurs (8) confirment la nature périphérique de l'action adrénalino-sécrétoire de l'acétylcholine qui ne disparaît pas lorsque toutes les fibres assurant l'innervation de la surrénale ont été coupées ; l'atropine facilite la mise en évidence des propriétés adrénalino-sécrétoires de l'acétylcholine en favorisant la manifestation de ses propriétés et en renforçant l'action de cette substance sur la glande médullo-surrénale (9, 10).

Feldberg, Minz et Tsudzimura (11) chez le chat, puis après eux Broun et Beaune chez le chien (12), Hermann et ses collaborateurs (13, 14), Tournade et Chevillot (15) ont montré que l'ésérine intensifie considérablement l'activité adrénalino-sécrétoire de l'acétylcholine. L'ésérine est d'ailleurs capable à forte dose de provoquer par elle-même l'adrénalino-sécrétion (16, 17) ; elle augmente également l'adrénalino-sécrétion provoquée par des ammoniums quaternaires à fonction ester comme la formylcholine, la propionylcholine [esters subissant *in vitro*, sous l'influence des estérases, une hydrolyse rapide (18)] et celle provoquée par des substances excito-ganglionnaires (19) comme la nicotine, l'hordénine, la lobéline, le J. L. 407 (20). D. Kohler et Jeanne Lévy (21) ont émis l'hypothèse que toutes les substances, notamment le chlorure de potassium, ne provoquent pas l'adrénalino-sécrétion par le même mécanisme que la nicotine, et que certaines adrénalino-sécrétions sont précédées de la libération d'une substance cholinique, alors que d'autres ne le sont pas; cette question a fait depuis l'objet de nombreuses recherches. Hermann, Jourdan, Morin et Vial (22), avec leur technique très sensible du chien sans moelle, examinent le mécanisme de l'adrénalino-sécrétion provoquée par le potassium, problème déjà étudié par Hazard (1933), puis par Katz (23) et Hug (24). D'après Hermann et ses collaborateurs, le chlorure de potassium est adrénalino-sécrétoire par l'intermédiaire de l'acétylcholine, il agit encore sur la glande énervée (25,

(1) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 50, 1937, 104.

(2) Malmejac (J.), Donnet (V.) et Desanti (E.), *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 1152-1154.

(3) Tatematsu Ei Nagoya, *Igahkai Zasshi*, 45, 1937, 203.

(4) Dicker (E.), *Presse méd.*, 1937, 1117-1120.

(5) Tournade (A.), Sarrouy (Ch.) et Chevillot (M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 5-7.

(6) Tournade (A.), Sarrouy (Ch.) et Chevillot (M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 100-102.

(7) Tournade (A.), Sarrouy (Ch.) et Chevillot (M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 203-206.

(8) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 897-900.

(9) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 171-174.

(10) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 57, 1937, 403-435.

(11) Feldberg (W.), Minz (B.) et Tsudzimura (H.), *J. Physiol.*, 81, 1934, 286.

(12) Broun (D.) et Beaune (A.), *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 1589-1591.

(13) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 317-318.

(14) Hermann (H.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 617-618.

(15) Tournade (A.) et Chevillot (M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 565-566.

(16) Watanabe (F.), *Tohoku J. Exptl Med.*, 27, 1935, 404-412.

(17) Lewis (J.-T.) et Gallo (F.-N.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 933-936, et *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 13, 1937, 489-516.

(18) Lévy (J.) et Olszycka (L.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 401-404.

(19) Lévy (Jeanne) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 405-409.

(21) Justin-Besançon (L.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 912-915.

(22) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, 613-616.

(23) Katz (G.) et Katz (G.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 36, 1937, 848-851.

(24) Hug (E.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 930-932.

(25) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 593-595.

1, 2, 3); il en est de même des autres ions alcalins, rubdum et ammonium, à l'exclusion du sodium (4) et des ions alcalino-terreux, calcium, baryum, strontium, à l'exclusion du magnésium (5).

Par contre, si l'action adrénalino-sécrétrice de la nicotine est renforcée par l'ésérine, quand la glande surrénale est innervée, elle ne l'est plus quand la glande est énervée (6, 7). Aussi, pour Hermann et ses collaborateurs, l'action de la nicotine est double : elle est capable d'agir directement sur la cellule adrénalinogène dont elle stimule l'activité sécrétoire ; elle agit encore par un mécanisme non périphérique. Hazard complète l'étude de l'action adrénalinogène de l'ion potassium qu'il étudie depuis 1933 (8). Le chlorure de potassium exerce sur l'intestin *in situ* une action inhibitrice due à une décharge d'adrénaline. De plus, il différencie, à l'aide de la spartéine (9) et du magnésium (10), les effets adrénalino-sécrétoires du potassium et de l'acétylcholine ; en effet, la spartéine inverse les effets vasculaires et cardiaques de l'acétylcholine, et renforce ceux de l'ion potassium. Le magnésium touche peu la vaso-constriction rénale que l'acétylcholine exerce en présence d'atropine, tandis qu'il annihile le même effet provoqué par le potassium et le transforme même en vaso-dilatation passive. D'après ces expériences il ne semble pas que l'ion potassium provoque de l'adrénalino-sécrétion par l'intermédiaire d'acétylcholine.

D'autre part, les extraits de cortico-surrénale (11) provoquent de l'adrénalino-sécrétion ainsi que les extraits de glande pinéale (12); il en est de même des digitaliques (13).

5° Action de l'adrénaline sur les éléments du sang et sur divers métabolismes. — L'importance de l'hyperglycémie adrénalique avec la voie d'introduction et la vitesse de l'administration est discutée par Suganuma (14) qui signale que, par la voie intraveineuse, l'hyperglycémie la plus forte correspond à la plus longue durée d'injection. Sanders (15) étudie l'hyperglycémie provoquée par l'administration orale de solutions pures d'adrénaline. De nombreuses substances sont susceptibles d'influencer l'hyperglycémie adrénalinique. C'est ainsi que le cuivre (16), le cadmium (17) et le zinc, qui par eux-mêmes n'ont pas d'action, inhibent la durée de l'hyperglycémie adrénalinique, alors que le manganèse, le nickel, le cobalt, le fer, sont sans action. Chez le chien ou le chat ayant reçu de la phlorizine, l'adrénaline n'a plus d'action hyperglycémique; par stimulation de la sécrétion d'insuline, il peut même se produire de l'hypoglycémie (18). L'injection intraveineuse de bicarbonate de soude cause une lente augmentation de la glycémie, mais ne modifie pas l'hyperglycémie adrénalinique (19).

Tandis que les chiens hépatectomisés ne répondent plus à l'adrénaline (20), les chiens hypophysectomisés n'ont qu'une réponse diminuée par rapport aux témoins (21). L'utilisation des différences de l'hyperglycémie artérielle et veineuse provoquée par l'adrénaline pour la mesure de l'utilisation des sucres par les tissus est discutée, en tenant compte des

(1) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 315-317.
(2) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 617-619.
(3) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 676-678.
(4) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 595-596.
(5) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.* 129, 1938, 843-845.
(6) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 1131-1133.
(7) Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1928, 1493-1495.
(8) Hazard (R.) et Wurmser (L.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 491-493.
(9) Hazard (R.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1933, 1105-1108.
(10) Hazard (R.) et Wurmser (L.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1424-1427.
(11) Zung (E.) et La Barre (J.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 248-250.
(12) Malmejac (J.) et Desanti (E.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1077-1078.
(13) Saizyo (K.) et Hatano (M.), *Tokohu J. Exptl Med.*, 29, 1936, 465.
(14) Suganuma (Y.), *Fol. Pharmacol. Jap.*, 19, 1935, 412-416.
(15) Sanders (E.), *Arch. Exptl Pathol. Pharm.*, 188, 1938, 657-668.
(16) Schnetz (H.), *Arch. Exptl Pathol. Pharm.*, 178, 1935, 420-38.
(17) Schwab (H.), *C. R. Acad. sc.*, 205, 1937, 628.
(18) Houssa (P.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 1214-1216.
(19) Papilian (V.) et Preda (V.), *C. R. Soc. biol.* 118, 1935, 472-473.
(20) La Barre (J.) et Houssa (P.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 1217-1218.
(21) Chaikoff (I.-L.), Reichert (F.-L.), Read (L.-S.) et Matthes (M.-E.), *Am. J. Physiol.*, 113, 1935, 306-311.

erreurs de technique, par Cori et Fisher (1). Bogue et ses collaborateurs (2) ont montré que l'adrénaline, en augmentant le travail du cœur, augmente l'utilisation du sucre et des lactates.

D'après Kovtun et Levantsova, l'adrénaline est capable, chez certains animaux, d'inhiber la glycolyse des tissus à glycolyse intense et de stimuler les tissus à faible glycolyse (3). L'action accélératrice de l'adrénaline sur la glycolyse, antérieurement signalée (4), est due, d'après Wajzer (5), à la rupture de la liaison entre le glycogène lié et les protéines. L'injection de $0^{mg},25$ d'adrénaline chez des rats réduit la teneur en glycogène du gastrocnémien, elle réduit également le glycogène hépatique, elle mobilise le glycogène musculaire (6). Chez l'embryon (7), l'adrénaline est capable de diminuer la teneur en glycogène du foie du onzième au dix-huitième jour ; elle n'agit sur le glycogène du muscle qu'après le dix-huitième jour du développement, lorsque l'activité enzymatique apparaît.

D'après Nachmansohn et ses collaborateurs (8), l'adrénaline augmente la formation de l'acide lactique dans le muscle ; le phosphagène n'est pas affecté et la resynthèse du phosphagène est due à l'acide lactique. En effet, il n'y a plus de resynthèse sur le muscle empoisonné par l'acide monoiodacétique (9).

L'adrénaline produit dans le muscle haché (10) une estérification du phosphate, le taux d'ester hexosephosphorique est augmenté ; l'adrénaline a une action directe sur le métabolisme du muscle.

Des perfusions continues d'adrénaline produisent une augmentation des acides gras du foie et une diminution du glycogène (11) ; des injections continues d'adrénaline ne modifient ni l'urée, ni le cholestérol, ni le calcium du sang (12), mais provoquent seulement une petite augmentation des corps cétoniques (13). L'adrénaline augmente le taux du potassium du sang par mobilisation du potassium du muscle (14) ou du foie (15, 16, 17). Camp et Higgins (18), puis Larson et Brewer (19) ont supposé que les actions de l'adrénaline sont effectivement dues au potassium, hypothèse combattue par Hug (20).

L'adrénaline augmente l'excrétion d'allantoïne dans l'urine (21) par voie intraveineuse, elle provoque une augmentation passagère du glutathion sanguin (22). L'adrénaline par injection intraveineuse augmente le quotient respiratoire (23, 24) chez des animaux ayant reçu quotidiennement de l'adrénaline. La consommation en oxygène de la thyroïde, du cœur, est augmentée, celle du foie un peu moins, celle de la rate est diminuée (25). De petites doses d'adrénaline, $0^{g},5$ par kilogramme (26), causent une prolongation du temps de coagulation chez le lapin, tandis que de plus fortes doses provoquent au contraire une diminution. Une augmentation marquée du taux des réticulocytes suit l'injection d'adrénaline (26).

L'adrénaline augmente l'activité de l'enzyme protéolytique, tandis que l'insuline la di-

(1) CORI (C.-F.), FISHER (R.-E.) et CORI (G.-T.), *Am. J. Physiol.*, 114, 1935, 53-68.

(2) BOGUE (Y.), EVANS (C.-L.), GRANDE (F.) et HSU (F.-Y.), *Quart. J. Exptl Phys.*, 25, 1935, 213-218.

(3) KOVTUN (E.-I.) et LEVANTSOVA (N.-S.), *Med. Exptl Ukraine*, 1937, 79-83.

(4) NACHMANSOHN (M.-D.), *Bull. Soc. chimie biol.*, 19, 1937, 453.

(5) WAJZER (J.), *Bull. Soc. chim. biol.*, 20, 1938, 828-833.

(6) COLLIP (J.-B.), THOMSON (D.-L.) et TOBY (G.), *J. physiol.*, 88, 1936, 191-198.

(7) GILL (P.-M.), *Biochem. J.*, 32, 1938, 1792-1799.

(8) NACHMANSOHN (D.), WAJZER (J.) et LIPPMANN (R.), *C. R. Ac. sc.*, 200, 1935, 1981-1982.

(9) WAJZER (J.), LIPPMANN (R.) et MARNAY (A.), *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 142-144.

(10) SVEINSSON (S.-L.), *Skand. Arch. Physiol.*, 77, 1937, 79-80.

(11) BAUDOUIN (A.), BÉNARD (H.), LEWIN (J.) et SALLET (J.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 629-631.

(12) BAUDOUIN (A.), BÉNARD (H.), LEWIN (J.) et SALLET (J.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 860-862.

(13) SCHWARZ (H.), *Arch. Exptl Pathol. Pharmacol.*, 177, 1935, 628-634.

(14) D'SILVA (J.), *J. Physiol.*, 87, 1936, 181-188.

(15) MARENZI (A.-D.) et GERSCHMAN (R.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 382-383.

(16) D'SILVA (J.), *J. Physiol.*, 90, 1937, 303-309.

(17) CAMP (W.-J.-R.) et HIGGINS (J.-A.), *J. Pharm., Exptl Ther.*, 57, 1936, 376.

(18) LARSON (P.-S.) et BREWER (G.), *J. Pharm., Exptl. Ther.*, 61, 1937, 213-124.

(19) HUG (E.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 927-929.

(20) CHAIKOFF (I.-L.), LARSON (P.-S.) et READ (L.-S.), *J. Biol. Chim.*, 109, 1935, 395-404.

(21) ZUNG (E.) et VESSELOVSKY (O.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 114-116.

(22) BRIDGE (E.-M.) et NOLTIE (H.-R.), *J. Physiol.*, 85, 1935, 334-342.

(23) NAKAO TAKESHI, *Jap. J. Med. Sc., IV, Pharmac.* 10, 1937, 37-63.

(24) TERAO (K.), *Folia Endocrinol. Jap.*, 11, 1935, 29-30.

(25) KANOWKA SHIMPEI, *Tohoku J. Exptl Med.*, 24, 1934, 295-306.

(26) PASCHKIS (K.) et SCHWONER (A.), *Med. Klin.*, 1934, 900-902.

minue (1). Elle augmente aux faibles concentrations (2) la croissance des fibroblastes réticulaires de l'embryon de poule, l'inhibe aux fortes concentrations. La croissance des dents du lapin est d'abord retardée, puis accélérée par injection de 0mg,2 à 0mg,5 d'adrénaline (3). Les solutions neutres de sel d'adrénaline inhibent l'action des bactéries et des toxines végétales, mais n'ont pas d'influence sur le venin de cobra et le pouvoir lytique des bactériophages (4).

Sympathomimétiques imparfaits.

Comme en 1934, je classerai sous cette rubrique les substances dont les propriétés principales se rapprochent des actions de l'adrénaline :

1° **Dérivés de la 3-4 dioxyphényléthanolamine.** — L'éthylnoradrénaline, injectée par la voie intraveineuse, détermine une hypotension avec accélération cardiaque et vasodilatation périphérique (5) ; des doses 100 fois plus élevées (2 milligrammes chez un chien de 20 kilogrammes) provoquent de la vasoconstriction (6). La 3-4-dioxynoréphédrine (corbasil) dilate les vaisseaux rénaux et intestinaux, augmente le volume de la rate (7). Le dérivé lévogyre est pharmacologiquement 160 à 200 fois plus actif que le dextrogyre (8) sur la pression artérielle, et son action se rapproche davantage de celle de l'éphédrine; le dérivé dextrogyre est lui-même, 1,6 fois plus actif que le racémique ; sur l'utérus isolé de cobaye, le lévogyre est 1 200 fois moins actif que le dextrogyre. Il existe entre ces deux isomères des différences qualitatives importantes.

(1) FERRANTI et MICHELI, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 10, 1935, 956-957.
(2) FUNAYAMA MICHITADA, *Fol. Pharm. Jap.*, 22, 1936, 65-79.
(3) YAO-TARO, *Japan J. Med. Sc., IV, Pharmacol.*, 8, 1934, 8-10.
(4) MARIE (A.-C.), *Ann. Inst. Pasteur*, 52, 1934, 481-487.
(5) CAMERON (W.-M.), CRISMON (J.), WHITSELL (L.-J.), TAINTER (M.-L.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 62, 1938, 318-322.
(6) HAMET (R.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 827-828.
(7) SCHAUMANN (O.), *Med. u. Chem. Abhandl. Med Chem. Forschungsstätten I. G. Farbenind*, 3, 1936, 383-392, d'après *Chem. Abst.*, 1937, 5866.
(8) MOLLER (K.-O.), *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, 57, 1937, 67-93.

Lespagnol, Bizard et Turlur (9) ont examiné l'action du phényldioxyphénylaminoéthane — 3-4-$(OH)^2C^6H^3$-CH (NH^2)-$CH^2C^6H^5$ — qui présente une action vaso-constrictrice et une action inhibitrice sur le tonus intestinal, ce qui permet de le classer dans le groupe des sympathomimétiques imparfaits.

Quant à la mescaline, qui possède trois groupements méthoxy, elle est peu active chez le lapin (70 fois plus tolérant que l'homme), et chez lequel l'action la plus typique est une importante rétention urinaire. Chez l'homme, la mescaline est éliminée en nature sans trouble (75 p. 100) ; chez le lapin, 60 p. 100 s'éliminent sous forme d'un acide 3-4-5 $(CH^3O)^3$ C^6H^2-CH^2-COOH (10).

2° **Dérivés de l'oxyphényléthanolamine** — Les *m*- et les *p*-hydroxyphénylméthylaminoéthanols (synéphrine, néosynéphrine, *m*- et *p*-sympathol) ont été examinés au point de vue de leurs propriétés pharmacologiques. Yujiro Takaya (11) a confirmé l'action pressive de la synéphrine, moins inteuse mais plus prolongée que celle de l'adrénaline ; l'injection par les veines périphériques est plus efficace que par les veines mésentériques. D'autre part, la *m*-synéphrine (néosynéphrine) a, sur la membrane nictitante normale cocaïnisée ou énervée du chat, une action semblable à celle de l'adrénaline. L'action de l'isomère para est plus faible, elle est augmentée par l'énervation, non par la cocaïne (12). Les dérivés *m* (néosynéphrine ou sympathol), à faibles doses, augmentent la diurèse aqueuse, à fortes doses, la diminuent, tandis que les dérivés *p* agissent dans le sens opposé (13).

La *p*-hydroxyphénylisopropylméthylamine — OH-C^6H^4-CH^2-CH (CH^3)-NH-CH^3 (véritol) — provoque une hypertension durant cinq minutes chez le chien, à la dose de 10 γ par kilogramme ; cette vaso-constriction est augmentée par injection d'atropine ou par vagotomie.

(9) LESPAGNOL (A.), BIZARD (H.) et TURLUR (J.). *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 346-349.
(10) SLOTTA (K.-H.) et MULLER (J.), *Z. Physiol. Chem*, 238, 1936, 14-22.
(11) TAKAYA YUJIRO, *Jap. J. Med. Sc., IV, Pharm.*, 1935, 147-148.
(12) BACQ (Z.-M.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 456-461.
(13) ZUNZ (E.), SPARCHEZ (T.) et GILLO (L.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 1-29, et *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1257-1260.

Il ne présente aucune action nicotinique (1) ; il n'a pas d'effet sur le cœur normal isolé de mammifères, mais améliore des cœurs dilatés ou en état de défaillance ; il n'est pas inversé par le pipéridométhylbenzodioxane (2) ; il produit une accélération de la respiration à fortes doses et ne s'oppose pas, chez le rat, à la narcose par l'avertine ou le pernocton (3). Une étude des isomères inférieurs, les *p*-hydroxyphénéthylamines (4), comparativement aux dérivés correspondants de même squelette carboné sans fonction phénol, a montré que, pour ces derniers, la répétition des doses épuise plus vite l'action que pour les premiers dérivés. La présence du phénol augmente l'action adrénalinique, et cette dernière action est plus prononcée pour le dérivé lévogyre.

L'étude comparative des dérivés *p*-CH^3O-C^6H^4-C(RR')-CH^2-NH^2Cl (RR' étant soit H^2, soit HOH, soit O) ont montré que toutes ces substances provoquent de la vaso-constriction générale, de la vaso-dilatation des coronaires, de la dépression cardiaque ; seul le dérivé cétonique augmente la profondeur et le rythme respiratoires, ils sont tous stimulants des muscles lisses à faibles doses, dépresseurs à fortes doses (5). La pharmacologie de l'hordénine a été étudiée à nouveau par Riestchel (6).

3° Dérivés du phényléthanolamine. — Le principal représentant de cette série est l'éphédrine. La chimie analytique de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine a été étudiée par divers auteurs (7, 8, 9). Une revue de la pharmacologie de l'éphédrine par Gaddum (10) résume les principaux effets de cette substance. Quelques travaux sur l'action vaso-motrice rénale de l'éphédrine sur le chien normal (11) (vaso-constriction avec des doses appropriées, vaso-dilatation aux doses élevées) sur le chien en état d'hypertension par occlusion des carotides (12) (vaso-dilatation) sur le chien hépatectomisé (13) (vaso-constriction, puis vaso-dilatation), sur le chien après section des splanchniques (14) (vaso-constriction exagérée). D'autre part, la durée de résistance d'un chien chloralosé à une anoxémie aiguë peut être triplée par injection d'éphédrine ; cet effet s'explique à la fois par l'action centrale et par l'action périphérique de cette substance (15).

L'étude de l'action de l'éphédrine sur l'intestin isolé a été faite par quelques auteurs, sans que son mécanisme ait été encore absolument éclairci (16, 17, 18). L'éphédrine diminue l'acidité libre et totale du suc gastrique (19). Elle diminue dans une large mesure le temps de saignement du lapin pendant l'heure qui suit son injection par la voie intraveineuse. Elle augmente parallèlement le nombre des globules rouges, des leucocytes, des plaquettes chez le cobaye normal, ou auquel on a enlevé la rate. L'éphédrine agirait donc en déplaçant les formes figurées du sang des réserves et des centres hémopoiétiques, y compris la moelle osseuse (20, 21). L'éphédrine à faibles concentrations accroît la croissance des tissus, mais est toxique à fortes concentrations (22). En ce qui concerne l'action de l'éphédrine comme inhibiteur de l'oxydation de l'adrénaline.

L'étude pharmacodynamique de la *dl*-pseudonoréphédrine a montré que cette substance

(1) HEYMANS (C.) et BAYLESS (F.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 56, 1937, 319-326.
(2) REIN (H.), *Arch. Exptl Pharm. Path.*, 187, 1937, 617-646.
(3) LINDNER (W.), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 187, 1937, 444-461.
(4) CRISMON (J.-M.) et TAINTER, *J. Pharm. Exptl Ther.*, 64, 1938, 190-208.
(5) CYBULSKI (T.), *Med. Doswiadczalna Spoleczna*, 20, 1935, 126-148, d'après *Chem. Abst.*, 1936, 3092.
(6) RIESTCHEL (H.-G.), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 186, 1937, 329-336.
(7) FOURMENT (P.) et ROQUES (H.), *Bull. Sc. Pharm.*, 44, 1937, 372.
(8) MONNET (R.) et DURAND (P.), *J. Pharm. Chim.*, 1938, 28, 145-151.
(9) SANCHEZ (J.-A.), *J. Pharm. Chim.*, 22, 1935, 489-496.
(10) GADDUM (J.-H.), *Brit. Med. J.*, 1, 1938, 713-717.
(11) HAMET (R.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 153-155.
(12) HAMET (R.), *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 746-747.
(13) SUGANUMA (Y.), *Fol. Pharm. Jap.*, 19, 1934, 72-78.
(14) HIDEKICHI (Y.), *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 14, 1935, 323-335.
(15) BINET (L.) et STRUMZA (M.), *C. R. Acad. sc.*, 207, 1938, 543.
(16) HIDEKICHI YAMAWAKI, *Jap. J. Med. Pharm.*, 8, 1934, 65-67.
(17) NUKITA YOSHIHIDE, *Folia Pharm. Jap.*, 20, 1935, 153-161.
(18) MODERN (F.-S.) et THIERRES (C.-H.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 53, 1936, 413-420.
(19) RAFFERTY (M.-A.), *Am. J. Digestive Dis. Nutrition.* 4, 1937, 366-368.
(20) DEROUAUX (G.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 74-75.
(21) LÉVY-SIMPSON (S.) et CADNESS (B.-H.-E.), *J. Pharm. Exptl. Ther.*, 56, 1936, 389-395.
(22) FUNAYAMA MICHITADA, *Folia Pharm. Jap.*, 24, 1937, 253-267.

a une action vaso-constrictrice au moins aussi importante que celle de l'éphédrine (1). Comme l'éphédrine et la noréphédrine, elle augmente la résistance à l'anoxémie (2). L'action pressive de la méthyléphédrine est égale au 1/10 de celle de l'éphédrine; elle exerce une action inhibitrice sur la respiration; son action broncho-dilatatrice est plus faible que celle de l'éphédrine (3). La diéthylamino-éthyléphédrine (isalon) manifeste des effets spasmolytiques à des doses où elle n'exerce pas d'effets presseurs (4); son action sur les vronches est plus importante que celle de l'éphédrine (5).

4° **Dérivés de la phényléthylamine.** — La benzédrine (phénylisopropylamine est la substance qui, dans cette série, a été la plus étudiée. Elle stimule le système nerveux central des animaux anesthésiés et provoque une augmentation du rythme et de l'amplitude de la respiration. Son action pressive est 1/100 à 1/500 de celle de l'adrénaline; elle est faiblement augmentée par la cocaïne et par l'ergotamine (6, 7). Les réponses de l'adrénaline et de la nor adrénaline sont potentialisées par la benzédrine (8) comme par l'éphédrine. La benzédrine n'a pas d'effet sur le cœur isolé de grenouille à faibles doses; à plus fortes doses, elle exerce une action inotrope négative. Sur le cœur, *in situ*, à doses moyennes, elle a une action chronotrope négative, mais par lavage il y a retour à la normale (9). Chez le chien, elle provoque, à faibles doses, une augmentation de la fréquence, de l'amplitude du cœur avec accentuation du P et du T de l'électrocardiogramme (10); à fortes doses, elle provoque de la brachycardie d'origine réflexe (11). La benzédrine n'a pas d'effet péristaltique chez les normaux, mais un effet inhibiteur chez des malades atteints d'ulcère du duodénum (12). A très faibles concentrations, elle est sans action sur les muscles lisses; à doses un peu plus élevées, elle cause une diminution du tonus et de l'amplitude de la contraction; elle est antagoniste de l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin (13). La benzédrine rend le nerf sciatique inexcitable sans modification préalable de la chronaxie. Elle augmente l'excitabilité corticale par diminution de la chronaxie; elle élève la température centrale du lapin et le F 883 est antagoniste de cette dernière action (14). La benzédrine, comme de nombreuses substances aminées, est antagoniste des hypnotiques (15, 16, 17), notamment des barbituriques (18) et de l'alcool (19). Cette action centrale excitante a été étudiée par de nombreux auteurs (20, 21, 22, 23, 24). L'emploi de la benzédrine a été préconisé dans la narcolepsie et dans les maladies mentales caractérisées par de la dépression mentale. La benzédrine a également été utilisée dans la cyclopégie en association avec l'homatropine (24, 25).

L'étude de toute une série de phényléthylène-diamines, dont la plus simple est le 1 540 F (26)

(1) Besson (H.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 40-42.
(2) Pak (C.) et Read (B.-E.), *Quart. J. Pharm. Pharmac.*, 9, 1936, 235-255.
(3) Rietschel (H.), *Klin. Woch.*, 14, 1935, 1649.
(4) Arai Koji, *Tohoku J. Exptl Med.*, 33, 1938, 125-140.
(5) Detrick (L.-E.), Millikan (R.), Modern (F.-S.) et Thienes (C.-H.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 60, 1937, 56-68.
(6) Alles (G.-A.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 66, 1939, 1.
(7) Pinkston (J.-O.), Pinkston (J.-L.) et Donabedian (A.-S.), *J. Pharm. Exptl Ther. Proceed.*, 66, 1939, 28.
(8) Lumière (A.) et Meyer (P.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 1197.
(9) Halpern (B.-N.), *C. R. Soc. biol.* 127, 1938, 890-983.
(10) Dautrebande (L.), Philippot (E.) et Charlier (E.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 497-499.
(11) Smith (O.-N.) et Chamberlin (G.-W.), *Radiol.* 29, 1937, 676-682.
(12) Halpern (B.-N.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 487-491
(13) Meidinger (F.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 748-751.
(14) Jacobson (E.), Christensen (J.-T.), Eriksen (F.) et Hald (J.), *Skand. Arch. Physiol.*, 79, 1938, 258-281.
(15) Jacobsen (E.), Wollstein (A.) et Christensen (J.-T.), *Klin. Woch.*, 17, 1938, 1580-1583.
(16) Bahnsen (P.), Jacobsen (E.) et Thesleff (H.), *Klin. Woch.*, 2, 1938, 1074-1078.
(17) Lumière (A.) et Meyer (P.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 678-682.
(18) Werner (H.-W.), *J. Pharm. Exptl. Ther. Proceed.*, 66, 1939, 39.
(19) Lehoczky (T.), *Klin. Wosch.*, 17, 1938, 1007.
(20) Jacobsen (E.), Christensen (J.-T.), Eriksen (F.) et Hald (J.), *Skand. Arch. Physiol.*, 79, 1938, 258-281.
(21) Larsen (V.), *Skand. Arch. Physiol.*, 79, 1938, 282-289.
(22) Prinzmetal (M.) et Bloomberg (W.), *J. Am. med. Assoc.*, 105, 1935, 2051-2054.
(23) Tiffeneau (M.), Broun (D.), *Rev. méd. Suisse Romande*, 1937, 494.
(24) Powell (L.-S.) et Hyde (M.-E.)., *J. Kansas Med. Soc.*, 39, 1938, 1-4.
(25) Sudranski (H.-F.), *Arch. Ophtalmol.* (Chicago), 20, 1938, 585-596.
(26) Bovet (D.), de Lestrange (Y.), Fourneau (J.-P.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1192.

— C^6H^5-NH-CH^2-CH^2-NH^2, — a montré que ces substances sont hypertensives, cardio-accélératrices et analeptiques, se rapprochant ainsi des phényléthylamines.

5° **Rapport entre la constitution et l'action.** — Le dernier rapport sur cette question a été fait par E. Zunz (1) au Congrès de chimie biologique de Lyon. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de fixer des règles établissant une relation étroite entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique (2, 3, 4). Suivant les actions envisagées, des relations différentes apparaissent; Bacq a examiné la durée, la rapidité d'action et surtout les modifications apportées par la cocaïne sur l'action des diverses amines, sans pouvoir observer de relations rigoureuses entre constitution et action. Une même opération chimique : méthylation, addition d'un oxhydryle alcoolique, peut, sur deux squelettes carbonés voisins, aboutir à un résultat biologique opposé. Cameron et Tainter (5) ont généralement observé que l'effet bronchodilatateur est plus intense quand les deux fonctions phénol sont en position 3-4 sur le noyau. Toutes les amines sympathomimétiques, à de très rares exceptions près, réduisent le temps de saignement moyen chez le lapin (6).

(La suite au prochain numéro.)

(1) ZUNZ (E.), *VI° Congrès de chimie biologique*, Lyon 1937, p. 81.

(2) BACQ (Z.-M.), *Mémoires Ac. roy. méd. Belgique*, 1936, 25, et *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 55, 1937, 190.

(3) MUKERJI (B.), *Ind. J. Med. Research*, 25, 1937, 113-129.

(4) FUSCO (D.) *Boll. Chim. Farm.*, 77, 1938, 245-251.

(5) CAMERON (W.-M.) et TAINTER (M.-L.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 152-169.

(6) DEROUAUX (G.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 827-830.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA NEUROLOGIE EN 1939

PAR

A. BAUDOUIN et H. SCHAEFFER

Conformément à l'usage, il n'y a pas eu, cette année, de Réunion neurologique à Paris, puisque le IIIe Congrès international de neurologie se tiendra (1) cette année à Copenhague, du 21 au 25 août. Nos lecteurs trouveront dans *Paris médical* un compte rendu des séances scientifiques et de la physionomie générale de la réunion. Étant donné l'état de tension actuel, cette physionomie ne manquera peut-être pas d'intérêt. Rappelons que les sujets choisis comme thèmes de discussion sont les suivants : 1° le système endocrino-végétatif et sa signification pour la neurologie ; 2° les maladies nerveuses héréditaires, notamment en ce qui concerne leur genèse ; 3° problèmes concernant les avitaminoses, notamment par rapport au système nerveux périphérique. Des sections sont également prévues pour des questions relatives à la neurochirurgie et à l'épilepsie. Ce sont là de vastes sujets. En souhaitant que les séances du Congrès soient utiles à notre science, il n'est pas interdit d'espérer, au surplus, qu'elles contribueront quelque peu à la concorde intellectuelle, et, par là, à la paix du monde.

Le Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de langue française tiendra sa session annuelle à Montpellier, du 21 au 26 septembre 1939. Le rapport de neurologie est consacré au sujet suivant : « Les problèmes neurologiques et psychiatriques immédiats et tardifs des traumatismes craniens » : il est l'œuvre du regretté Paul Schmite et de M. Jean Sigwald. Le rapport de psychiatrie — en réalité neuro-psychiatrique — est dû à M. Albert Crémieux (de Marseille), et traite des « anorexies mentales ».

Pour la Revue annuelle, nous avons fait choix des sujets suivants :

1° Les traumatismes cranio-cérébraux. Leurs complications et leurs séquelles ;

2° Les relations du système musculaire et des glandes endocrines ;

3° Le traitement de la névralgie faciale par la méthode de Sjöquist ;

4° Les rapports de l'encéphalite équine et de l'encéphalite humaine.

(1) Cette Revue a été écrite avant l'ouverture du Congrès.

Traumatismes cranio-cérébraux. Leurs complications et leurs séquelles.

Les traumatismes craniens, depuis la guerre, ont été l'objet de nombreux travaux. Pour n'en signaler que quelques-uns, rappelons le rapport de Leriche, en 1926, sur l'épilepsie post-traumatique ; le rapport de Alajouanine, Maisonnet et Petit-Dutaillis sur les suites éloignées de la trépanation du crâne par lésion traumatique, en 1928 ; le rapport de Brenner, Coppez, Hicguet et Paul Martin (2) sur le syndrome commotionnel tardif dans les traumatismes fermés du crâne, en 1932 ; le rapport récent d'Édouard Krebs (3) sur le diagnostic et les interventions opératoires dans les complications récentes et tardives des traumatismes cranio-cérébraux fermés.

Nous étudierons successivement, dans cette revue, les accidents précoces et les accidents tardifs des traumatismes fermés du crâne :

I. **Accidents précoces.** — Ils peuvent survenir dans des conditions différentes : 1° soit que ces accidents surviennent après un intervalle libre, le traumatisé restant d'abord conscient et sans signe neurologique ; 2° soit que, le sujet ayant perdu connaissance, l'on doive rechercher les manifestations de l'apparition ou de l'accentuation d'une compression cérébrale. Ce sont les troubles végétatifs, troubles de la déglutition, de la respiration, du pouls, de la température, qui mettront les phénomènes sur la piste d'une complication possible ; il faudra également tenir compte de l'apparition de signes pyramidaux de déficit ou d'excitation, hémiplégie, monoplégie, ou crise convulsive.

L'existence d'une compression cérébrale étant soupçonnée, il faudra rechercher quelle en est la nature :

a. **Hématomes extraduraux.** — Ils sont d'habitude consécutifs à une fracture ou une fêlure de la voûte dans le territoire de l'artère méningée moyenne. Mais les hématomes peuvent être consécutifs à un décollement de la dure-mère dans une autre zone, et, d'autre part, ce n'est pas toujours la méningée moyenne qui est en cause, la rupture de petits vaisseaux allant de la méninge à l'os peut conditionner l'hémorragie.

L'existence d'accidents rapidement progressifs, après ou sans intervalle libre, doit toujours faire penser à un hématome extradural, qu'il

(2) BRENNER, COPPEZ, HICGUET et PAUL MARTIN, Le syndrome commotionnel tardif dans les traumatismes fermés du crâne (*Revue d'O. N. O.*, 1932, p. 161).

(3) KREBS, Du diagnostic et des interventions opératoires dans les complications récentes et tardives des traumatismes cranio-cérébraux fermés (*Rev. neurol.*, t. LXXI, n° 4, p. 369).

s'agisse d'accidents parétiques, convulsifs ou stuporeux. L'existence d'une ecchymose œdémateuse temporo-pariétale douloureuse est un argument de plus en faveur de cette hypothèse.

b. **Hématomes sous-duraux.** — Nous n'insisterons pas sur leur symptomatologie bien connue, caractérisée par l'existence d'un intervalle libre de durée variable, la céphalée et l'obnubilation si typiques, avec ou sans symptômes pyramidaux associés, les résultats si caractéristiques donnés par la ventriculographie et surtout l'encéphalographie, l'absence de sang dans le liquide céphalo-rachidien, l'inconstance de l'hypertension céphalo-rachidienne et de la stase papillaire.

c. **L'œdème cérébral** est peut-être le plus fréquent des troubles consécutifs aux traumatismes du crâne. Il peut être isolé ou associé à une méningite séreuse. Il peut déterminer un engagement des amygdales cérébelleuses ou du lobe temporal.

La gravité de l'œdème cérébral est variable suivant son degré. Son tableau clinique est très polymorphe : coma avec troubles des fonctions vitales, état confusionnel avec agitation ou obnubilation.

Son mécanisme reste hypothétique. Vincent a montré qu'il existe le long des parois du troisième ventricule un appareil dont l'excitation ou la paralysie détermine un état érectile subit et considérable du lobe frontal. Il y a lieu de penser que ce mécanisme joue un rôle dans la genèse de l'œdème cérébral post-traumatique.

c. **Hématome intracérébral.** — Krebs en signale un cas développé à la suite d'un choc violent sous la frontale ascendante droite, ayant déterminé une perte temporaire de conscience suivie d'une hémiplégie gauche brutale.

d. Le **collapsus ventriculaire**, décrit par Leriche sous le nom d'hypotension du liquide céphalo-rachidien, est constaté à la ponction lombaire par l'existence d'une ponction blanche ou par l'hypotension marquée du liquide céphalo-rachidien, et à l'intervention opératoire par le fait que le cerveau semble trop au large dans la cavité cranienne. En outre, il faut ajouter que le collapsus ventriculaire est souvent associé à la méningite séreuse.

c. La **méningite séreuse** est souvent une complication plus tardive. Les méningites séreuses de la voûte se manifestent par un syndrome d'hypertension intracranienne, en général moins accentué que dans les tumeurs, associé à des troubles de la mémoire de fixation, de l'humeur et du caractère. Les méningites séreuses de la base ont un tableau clinique variable avec leur siège. Krebs a observé des arachnoïdites opto-chiasmatiques succédant à un traumatisme du crâne important et à distance. Dans ces cas, les troubles de la vue ont mis des mois et des années à apparaître : baisse rapide et progressive de la vue aboutissant à la cécité. L'examen du fond d'œil montre soit une atrophie optique primitive, soit une papille décolorée avec œdème, et un champ visuel irrégulièrement rétréci. Trois cas de méningite séreuse de la citerne latérale se manifestaient par un syndrome vertigineux de type Ménière.

II. **Accidents tardifs.** — Ils constituent ce que l'on appelle avec Pierre Marie le syndrome subjectif des commotionnés du crâne. Sa fréquence, suivant les auteurs, varie de 50 p. 100 à 87 p. 100 des cas. Les sujets qui en sont atteints ont parfois été considérés comme des psychopathes et des simulateurs. Les recherches anatomo-pathologiques récentes permettent de penser qu'il n'en est pas ainsi.

Les *céphalées* sont fréquentes ; localisées ou non au point traumatisé, frontales ou occipitales de préférence, permanentes ou, plus souvent, intermittentes avec des paroxysmes.

Les *étourdissements*, ou plutôt éblouissements, se manifestent par l'apparition d'une sorte de voile devant les yeux. Ils sont spontanés ou provoqués par les déplacements brusques de la tête, et souvent associés aux céphalées.

La *nervosité* est habituelle chez ces malades. C'est un état d'hyperémotivité, d'impressionnabilité, avec troubles du caractère, irritabilité, souvent associés à des troubles vaso-moteurs, exagéré par les émotions, les soucis, la fatigue, les boissons alcoolisées. Il faut y joindre l'hyperesthésie sensorielle.

L'*insomnie* s'associe souvent aux troubles précédents. De plus, les rêves et les cauchemars sont fréquents.

L'*asthénie* physique et psychique, la fatigabilité, la difficulté à concentrer l'attention ont pour conséquence la dysmnésie, qui n'est pas une amnésie véritable qui correspond à la perte des souvenirs, mais une difficulté de leur évocation. Cette asthénie conditionne dans une certaine mesure certains troubles sensoriels de ces malades.

Les *troubles ophtalmologiques*, tels que l'asthénie rétinienne, qu'il ne faudrait pas confondre avec l'asthénopie accommodative, ni avec l'asthénopie musculaire, relèvent de ce mécanisme. La lecture devient pénible, et même impossible après un temps déterminé.

On a signalé également le rétrécissement concentrique du champ visuel, et l'amblyopie sans lésion ophtalmoscopique, ainsi que les troubles subjectifs de la vision, mouches volantes, brouil-

lards, obnubilations visuelles, qui semblent bien relever de l'hypertension artérielle rétinienne.

Les *troubles otologiques subjectifs* sont constitués par :

α. Les bourdonnements d'oreille, peu fréquents d'ailleurs, et qui semblent liés à une atteinte du cochléaire par le traumatisme ;

β. Les vertiges vrais, horizontaux le plus souvent, spontanés ou provoqués par des causes diverses, telles que l'effort, le mouvement ou les changements de position de la tête. Ils s'accompagnent souvent de céphalée, et parfois de nystagmus spontané, exceptionnellement de pertes de connaissance, parfois aussi de nausées, vomissements, troubles vaso-moteurs et tendances syncopales.

Symptômes objectifs. — Ils sont d'ordre divers :

a. *Neurologiques et somatiques*, tels que la tachycardie, ou plutôt l'instabilité du rythme ; la vivacité des réflexes tendineux ; le tremblement des extrémités rappelant celui de la maladie de Basedow; l'instabilité vaso-motrice et sécrétoire de la peau et des muqueuses. Nous insisterons sur l'instabilité thermique, qui peut être très marquée : variations de 1°,5 à 2° entre les températures matutinale et vespérale, ascension thermique exagérée sous l'influence de la fatigue ou des émotions.

b. *Ophtalmologiques.* — L'hypertension artérielle rétinienne a été signalée par Baillart et Worms, Kalt. Claude, Lamache et Dubar ont plutôt insisté sur l'instabilité de la pression rétinienne, qui n'est qu'un reflet de l'instabilité de la pression intracranienne. De plus, l'hypertension artérielle rétinienne ne semble avoir que des rapports assez lâches avec les autres troubles neurologiques ou oculaires, ainsi qu'avec la tension céphalo-rachidienne. Elle s'accompagne rarement d'œdème papillaire, jamais de stase.

La mesure de la pression veineuse de la veine centrale de la rétine est plus susceptible de donner un reflet de la tension intracranienne, encore qu'il n'existe parfois pas de rapport entre les deux.

c. Les *anomalies pupillaires* sont fréquentes dans les commotions, et ont une valeur pronostique à un stade précoce. Une mydriase avec immobilité pupillaire est, en général, symptomatique d'une commotion très grave. Pour Alajouanine, Maisonnet et Petit-Dutaillis, le myosis est symptomatique de lésions profondes qui saignent, et s'accompagnent de contractures et de convulsions. Ainsi que l'a montré V. Bergman, en cas d'anisocorie, la lésion cérébrale siège toujours du côté de la pupille en mydriase.

Il faut signaler la perte du réflexe photomoteur comme séquelle tardive des traumatismes craniens. Bollack le signale à la suite de traumatismes cervicaux, pédonculaires, faciaux et oculaires. Behr pense qu'il ne s'agit pas, dans ces cas, d'un véritable signe d'Argyll-Robertson, mais que la perte du réflexe photomoteur n'est qu'une forme incomplète de la paralysie pupillaire totale. Et, en effet, dans ces cas, il ne constitue le plus souvent qu'une étape évolutive, soit régressive, soit progressive, d'une ophtalmoplégie interne.

d. *Symptômes otologiques.* — Les résultats des examens otologiques, bien que souvent discordants, ne sont pourtant pas sans valeur, car ils permettent de contrôler la sincérité du malade. A cet égard, toutes les épreuves acoumétriques ont un haut intérêt ; il en est de même pour les diverses épreuves labyrinthiques. Les réactions des malades à ces recherches sont, en général, très vives, et nécessitent parfois leur arrêt.

Il en est ainsi de l'épreuve rotatoire et de l'épreuve calorique. Cette dernière, la plus précise, peut mettre en lumière une inexcitabilité élective de certains canaux semi-circulaires.

Au cours de ces examens souvent longs, ce qui frappe d'abord, c'est l'hyperréflectivité et l'hyperfatigabilité du malade.

Au point de vue labyrinthique, il semble que les réactions d'hypoexcitabilité sont les plus fréquentes. Elles sont souvent dissociées, et l'épreuve rotatoire est le plus souvent diminuée.

e. *Symptômes radiographiques.* — La radiographie simple ou, mieux, la stéréoradiographie est susceptible de montrer l'existence d'un trait de fracture. Mais c'est surtout l'encéphalographie par voie lombaire, ainsi que l'a montré Fœrster, qui donne des résultats intéressants. Elle peut montrer :

1° L'absence de remplissage des ventricules latéraux, ce qui dénote l'existence d'un obstacle sur les voies faisant communiquer les ventricules et les espaces sous-arachnoïdiens ; 2° une déformation ou un agrandissement du ventricule latéral du côté où a porté le traumatisme ; 3° un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens de la voûte ou de la base, avec ou sans remplissage des ventricules.

f. *Données sérologiques.* — La tension du liquide céphalo-rachidien peut être modifiée. Le plus souvent augmentée, elle est parfois aussi abaissée.

L'hyperalbuminose, de 30 à 60 centigrammes d'après Sicard, constitue la modification la plus fréquente du liquide.

Anatomie pathologique. — L'existence de lésions anatomiques chez les anciens traumatisés du crâne est la meilleure preuve de l'origine organique des troubles que ces malades présentent.

L'examen macroscopique montre l'existence d'arachnoïdite adhésive, d'arachnoïdite kystique,

de symphyse cortico-méningée avec atrophie consécutive du cortex.

A l'examen histologique d'animaux soumis à des traumatismes, Mairet et Durante avaient déjà décrit les lésions suivantes : 1° l'*existence de petites tubérosités* en un grand nombre de points qui correspondraient à de petites zones corticales nécrosées dans lesquelles se sont inclus des vaisseaux méningés ; 2° un *état vacuolaire* très accusé portant sur la couche de Bechterew, et sur celle des cellules motrices, avec atrophie de ces dernières, hyperplasie des cellules satellites ; 3° une disposition atypique des cellules motrices qui, au lieu d'être disposées en séries linéaires assez régulières, sont, au contraire, disposées en colonnes radiées séparées par des espaces privés d'éléments nobles. Ces colonnes cellulaires sont centrées par des vaisseaux, alors que les espaces intercolumінaires sont avasculaires ; 4° la présence de traînées névrogliques dans la substance grise. En résumé, ces nodosités corticales semblent être de petits infarctus miliaires par oblitération vasculaire post-traumatique.

Des travaux plus récents ont permis de saisir le mécanisme des lésions cérébrales cicatricielles, parmi lesquels il faut citer ceux de Sayad et Harvey, de Lear et Harvey, de Penfield. Ce dernier auteur, en particulier, étudiant les adhérences cérébro-méningées, montre qu'une lésion minime détermine l'apparition d'une phagocytose durable avec hyperplasie des fibroblastes, des éléments de la macroglie et de la microglie, constituant un tissu de cicatrice qui bouleverse l'architectonie cérébrale. Cette cicatrice devient rétractile, en tirant à elle « le système vaso-astral », constitué par les capillaires et les astrocytes. Ce sont ces lésions qui expliquent les déformations ventriculaires, l'oblitération des orifices et des conduits qui font normalement communiquer les espaces sous-arachnoïdiens et les ventricules. Ces cicatrices conjonctivo-gliales restent parfois actives des années après le traumatisme.

Rand et Courville sont revenus récemment sur l'*étude des lésions cérébrales post-traumatiques*. Ils pensent que celles-ci ne sont pas dues au choc direct, mais le fait du contre-coup. Ces auteurs décrivent les lésions nécrotiques du cerveau, laissant ultérieurement des zones acellulaires, lésions vasculaires liées à une asphyxie locale. Rand et Courville (1) décrivent, *au niveau de l'écorce, trois types de lésions* : 1° des *lésions cunéiformes* s'enfonçant dans la substance grise, se rencontrant habituellement dans la zone fronto-temporale, où les auteurs distinguent trois zones une zone centrale de destruction immédiate ; une zone de désintégration différée, et une zone de désintégration incomplète où les lésions sont réversibles ; 2° des *contusions superficielles* en forme de tache, plus ou moins étendues, de type hémorragique ; 3° des *contusions corticales diffuses* qui diffèrent des précédentes par leur étendue plus grande, et intéressent les régions temporale et occipitale.

(1) CARL W. RAND and CYRIL B. COURVILLE, Histologic Studies of the Brain in Cases of Fatal Injury to the Head (*Arch. of Neurol. and Psych.*, t. XXXVIII, p. 1277, 1936).

Laissant de côté la pathogénie des diverses manifestations du syndrome commotionnel tardif qui reste encore du domaine de l'hypothèse, *nous désirons envisager brièvement le mécanisme des lésions*. Il est intéressant de constater que le syndrome commotionnel se rencontre plus fréquemment chez les sujets qui n'ont pas eu de perte de substance osseuse ou de fracture importante de la voûte ou de la base du crâne.

Il est donc permis de penser que *les lésions anatomiques qui les conditionnent sont la conséquence de l'ébranlement et de la vibration osseuse due au choc*, qui se transmettent à l'encéphale, et provoquent les lésions vasculaires, de siège et de localisation variables, que nous avons étudiées.

Le *traitement* du syndrome commotionnel tardif devra surtout être symptomatique. L'intervention chirurgicale ne possède pas, en général, d'indication précise. Deux thérapeutiques ont été employées dans un certain nombre de cas avec succès, l'encéphalographie par voie lombaire, et la radiothérapie pénétrante.

Système musculaire et glandes endocrines.

Des travaux récents et aussi anciens ont attiré l'attention sur la coexistence ou l'association de syndromes musculaires de types très variés et de troubles endocriniens. Pour mettre un peu de clarté dans un chapitre de la pathologie encore obscur et incomplètement défriché, nous allons schématiquement, et de façon sans doute arbitraire, décrire isolément un certain nombre de syndromes endocrino-musculaires.

Syndromes surréno-musculaires. — Un des symptômes les plus constants de l'insuffisance surrénale est l'asthénie musculaire. La coexistence de l'asthénie psychique à un stade avancé de la maladie d'Addison a pu laisser penser que *cette asthénie avait une origine nerveuse*. Mais, à une phase de début, la fatigue physique existe seule. Elle est intermittente et consécutive à un effort, et ne se distingue de la fatigue physiologique que par l'absence de proportion entre le degré de l'asthénie et l'importance de l'effort fourni. A un stade plus avancé, l'asthénie devient permanente.

Des recherches récentes ont confirmé l'*origine directement musculaire de cette asthénie* en mettant en lumière les profondes perturbations du métabolisme musculaire existant chez les addisoniens. Chez ces malades, la biopsie musculaire montre une *diminution nette du glycogène, et une diminution considérable du phosphagène.*

Dans le sang et l'urine, on trouve une *augmentation considérable de l'acide lactique.* La créatine apparaît de façon presque constante dans l'urine, et celui de la créatinine diminue.

Il semble donc que, dans l'insuffisance surrénale, les muscles aient perdu leur capacité normale de resynthétiser l'acide lactique.

Marañon (1) pense que certains états d'asthénie physique réversibles, qui se produisent dans diverses conditions physiologiques ou pathologiques : la menstruation, la grossesse, des abus sexuels, un surmenage intellectuel intensif, des émotions intenses, des infections graves sont des manifestations d'un état d'insuffisance surrénale passagère. Ces malades présenteraient des troubles humoraux et métaboliques comparables à ceux des addisoniens, et seraient grandement améliorés par l'opothérapie surrénale.

Les troubles du métabolisme, quand ils sont profonds et durables, entraînent inévitablement avec le temps des lésions anatomiques. Sézary, le premier, décrivit *une forme de surrénalite scléreuse avec atrophie musculaire* comme symptôme prédominant. Il émit en même temps l'opinion que la fonte musculaire importante observée au cours de certaines maladies chroniques, comme la tuberculose et le cancer, relevait d'une surrénalite scléreuse.

Marañon insiste également sur l'*importante hypoplasie musculaire des addisoniens,* qui, dans certains cas, réalise une véritable amyotrophie diffuse constatée histologiquement, ayant le pas sur les autres symptômes de la maladie.

Syndromes hypophysaires et atrophies musculaires. — Il existe, au cours des syndromes hypophysaires, des troubles fonctionnels et des atrophies musculaires de type et d'origine très divers.

Dans l'acromégalie, les modifications de la force musculaire ont, depuis longtemps, attiré l'attention. Il est classique d'opposer dans l'acromégalie l'importance des reliefs musculaires et la diminution de la force chez ces sujets. L'asthénie et la faiblesse musculaire se voient surtout, d'ailleurs, à la période terminale de la maladie. Mais, à la période de début, ces sujets présentent souvent une force musculaire peu commune, sur laquelle divers auteurs et, en particulier, Marañon et Richet ont bien insisté.

Il est curieux de constater aussi que, *dans la cachexie hypophysaire,* dans la maladie de Simmonds, si l'amaigrissement entraîne souvent une asthénie considérable, celle-ci n'est, en général, pas proportionnelle à la fonte musculaire, et qu'il persiste souvent une conservation paradoxale des forces.

L'amyotrophie, pour ne pas être fréquente, n'en est pas moins classique dans l'acromégalie depuis la thèse de Duchesneau (1891). Elle a été, depuis, l'objet de nombreux travaux.

Dans les adénomes basophiles de l'hypophyse, Cushing a également signalé la faiblesse et l'asthénie musculaire. Il a noté aussi la fréquence relative de l'amyotrophie.

Dans le syndrome adiposo-génital de l'enfant, Marañon a également signalé l'existence d'une profonde asthénie, et même des états de véritable atrophie musculaire.

Dans une thèse récente, Henry Netter (2) a repris l'étude des atrophies musculaires au cours des affections hypophysaires. Nous y avons fait de larges emprunts.

a. *L'association du syndrome syringomyélique et d'acromégalie* a été signalée dans la littérature dans des observations plus ou moins typiques. Nous en rapporterons quelques-unes.

Marañon, Richet, Sourdel et Netter (3) rapportent les deux faits suivants. Le premier est celui d'un homme de cinquante et un ans présentant une acromégalie caractérisée par des altérations radiologiques de la selle turcique, un rétrécissement progressif du champ visuel, des déformations typiques de la face et des extrémités, une cyphose cervico-dorsale, de l'indifférence sexuelle, et un syndrome d'hypertension intracranienne avec céphalée, crises convulsives, amaurose, diabète insipide. Le syndrome d'hypertension a été très amélioré par la trépanation décompressive. Chez cet acromégale s'est développé un syndrome syringomyélique constitué par une atrophie Aran-Duchenne bilatérale, avec impotence fonctionnelle, fasciculation, abolition des réflexes tendineux, thermo-analgésie, et, ultérieurement, paraplégie spasmodique. Le syndrome Aran-Duchenne s'accompagnait en outre de douleurs très vives dans les membres supérieurs.

La seconde observation est celle d'un homme

(1) Marañon, Syndromes surréno-musculaires (*Journal médical français*, t. XXVI, nº 11, novembre 1937, p. 367).

(2) Henry Netter, Les atrophies musculaires associées aux affections hypophysaires (*Thèse de Paris*, 1938).

(3) Marañon, Ch. Richet, Marcel Sourdel et Henry Netter, Syndromes hypophyso-neuro-musculaires (*Journal médical français*, t. XXVI, nº 11, novembre 1937, p. 371).

de trente ans qui présentait des déformations acromégaliques des extrémités et de la face avec cyphoscoliose ayant débuté vers l'âge de vingt ans, sans déformation radiologique de la selle turcique ni troubles oculaires. Ce malade présentait, en outre, une paraplégie spasmodique amyotrophique, et une atrophie Aran-Duchenne des membres supérieurs, avec douleurs vives dans ceux-ci et thermo-analgésie. La réaction d'Aron était positive chez ce malade.

Dans ces deux cas, l'acromégalie était certaine, et l'existence d'un syndrome syringomyélique très probable.

Un certain nombre de faits analogues ont été rapportés dans la littérature. Certains sont discutables, car le syndrome acromégalique n'était pas évident, et les modifications des extrémités peuvent être considérées comme des phénomènes de cheiromégalie syringomyélique. Mais d'autres observations ne semblent laisser aucun doute sur l'association réelle d'acromégalie et de syringomyélie. Signalons celle de Marinesco, d'un cas de maladie de Morvan associée à l'acromégalie ; cele de Falkiewicz ; les deux observations de Mac Bride ; celle de Versilov ; celle de Langeron et Le Dourneuf. Dans tous ces cas, l'association clinique d'acromégalie et de syringomyélie semble très probante.

Tous les faits signalés ci-dessus, hormis celui de Versilov, sont purement cliniques, et l'existence d'un examen anatomique fait défaut. Dans le cas de Versilov, il existait une gliosse bulbomédullaire nette, et l'auteur explique le syndrome acromégalique par l'extension du processus gliotique au tuber cinereum, interprétation qui n'est pas très satisfaisante. Dans d'autres observations moins typiques cliniquement, l'autopsie montra l'existence d'un adénome hypophysaire, et d'altérations médullaires se rapprochant de celles de la syringomyélie.

Malgré la rareté de l'association d'acromégalie et de syringomyélie, l'hypothèse d'une simple coïncidence est peu satisfaisante. Mais, si l'on tente une interprétation, on en est réduit aux hypothèses pures. *Faut-il considérer l'acromégalie comme primitive, et le processus neurologique comme secondaire,* relevant soit d'une hydromyélie consécutive à l'hypertension intracranienne, soit d'une hyperplasie des cellules épendymaires d'origine irritative ? *Doit-on considérer, au contraire, le processus syringomyélique comme primitif et l'acromégalie comme secondaire,* l'adénome hypophysaire relevant d'une lésion irritative du sympathique cervico-bulbaire par le processus glial évolutif ? Il s'agit bien d'hypothèses entre lesquelles nous ne saurions prendre partie.

b. *Syndrome hypophysaire avec syndrome musculaire de type variable.* — Les faits que nous allons rapporter dans ce chapitre présentent moins d'homogénéité que ceux signalés précédemment, mais ils n'en offrent pas moins d'intérêt.

Marañon, Richet, Sourdel et Netter rapportent deux observations d'acromégale présentant une atrophie Aran-Duchenne, intéressant les muscles des mains et des avant-bras, avec abolition des réflexes tendineux, sans troubles de la sensibilité subjective ou objective, sans rien aux membres inférieurs, ni dans le domaine des nerfs craniens. L'absence de troubles de la sensibilité dans ces cas écarte l'hypothèse de syringomyélie, et il faut admettre l'existence d'une atrophie myélopathique d'origine indéterminée, sans doute en rapport avec l'adénome hypophysaire.

Des observations de même ordre avec une topographie et une étendue variables de l'amyotrophie ont été rapportées par d'autres auteurs (Breton et Michaut, Husmans, Hagelstamm, Souza-Leite, Fritche et Klebs, etc.).

Dans la maladie de Cushing, les amyotrophies sont moins exceptionnelles qu'on ne le pense. Dans certains cas, il s'agit d'amyotrophie avec parésie simple intéressant seulement les membres inférieurs, ou bien les quatre membres, à début et à évolution progressive (Philibert, Roger, Alliez et Jouve). Langeron, chez une jeune fille de dix-neuf ans atteinte de maladie de Cushing, a observé une quadriplégie flasque avec amyotrophie. L'origine de ces amyotrophies reste bien obscure. Netter émet l'hypothèse d'une compression radiculo-médullaire liée aux modifications vertébrales ostéoporotiques. La chose est possible, mais non certaine. Dans une observation de Giraud, Margarot et Rimbaud, le malade atteint de maladie de Cushing présentait, en outre, une paraplégie spasmodique par compression médullaire, que les auteurs mettent sur le compte d'une métastase vertébrale d'un cortico-surrénalome.

Au cours du syndrome adiposo-génital, Marañon a signalé des observations fort intéressantes de dystrophie musculaire plus ou moins diffuse, avec diminution ou abolition des réflexes tendineux, et sans réaction de dégénérescence. Chez un des malades, âgé de quinze ans, l'amyotrophie intéressait les quatre membres, et prédominait à la racine. Chez deux frères, le même auteur signale l'existence d'une myopathie pseudo-hypertrophique. Dans ces trois cas, il existait des troubles importants du métabolisme musculaire et de la créatinurie.

Syndromes myo-parathyroïdiens. — Le rôle des parathyroïdes a été invoqué dans un certain nombre de syndromes musculaires aigus ou chroniques. Nous signalerons seulement, en passant,

la *tétanie*, avec son syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire décelable par l'examen clinique, signes de Chvosteck et de Trousseau, par l'examen électrique des nerfs et des muscles, par ses crises de spasme musculaire si caractéristiques, et dans laquelle l'examen humoral décèle de l'alcalose avec hypocalcémie.

Dans la myotonie atrophique, ou maladie de Steinert, un certain nombre de symptômes associés, tels que la calvitie, la cataracte bilatérale, l'acrocyanose, les altérations dentaires, l'atrophie testiculaire évoquent l'idée d'une origine endocrinienne, et le rôle de l'insuffisance parathyroïdienne a été soutenu par Lundborg dans la genèse de cette affection. Cette opinion a été reprise par divers auteurs, Faure-Beaulieu, Marinesco, Rathery. Mais elle a trouvé également des contradicteurs, et l'on admet plutôt que, si l'insuffisance parathyroïdienne joue un rôle, elle n'est qu'une partie d'un complexe pluriglandulaire où figurent également la thyroïde, le testicule, la surrénale et l'hypophyse (Nægeli).

Richet, Sourdel et Pergola (1) *ont attiré l'attention sur l'existence de syndromes de myosclérose isolés*, ou associés à des lésions cutanées à type de sclérodermie, et surtout à des lésions articulaires et osseuses rappelant celles que l'on rencontre dans la maladie de Recklinghausen. L'atteinte musculaire est générale le plus souvent, mais prédomine dans les régions où existent les lésions osseuses et articulaires, les muscles de la nuque et de la cuisse par exemple. L'impotence musculaire est plus ou moins marquée suivant les cas, et les mouvements sont limités. A la palpation, les muscles ont perdu leur souplesse normale et sont même parfois d'une dureté ligneuse. L'examen radiologique montre une diminution de la transparence musculaire, et des lésions ostéo-articulaires du voisinage sous forme de proliférations périostiques avec ostéophytes, de formations micro-géodiques, ou encore de lésions d'ankylose articulaire.

La calcémie est élevée, en général entre 115 et 145 milligrammes. La potassémie suit l'augmentation de la calcémie. Dans deux cas, une parathyroïdectomie a montré l'existence de lésions glandulaires et a amélioré l'état des malades.

Les dystrophies musculaires hypothyroïdiennes. — Elles constituent un des chapitres les plus précis que nous possédions parmi les syndromes myo-endocriniens, grâce aux travaux récents de Garcin, de Mollaret et Sigwald, complétés par les recherches chronaxiques de Bourguignon.

(1) RICHET, SOURDEL et PERGOLA, Syndromes parathyroïdo-musculaires (*Journal médical français*, t. XXVI, novembre 1937, p. 377).

L'apparition simultanée chez un sujet antérieurement bien portant d'une hypertrophie musculaire généralisée et d'un état myxœdémateux, la constatation de lésions anatomiques du type thomsénien, et l'amélioration fonctionnelle sous l'action du traitement thyroïdien, tels sont les facteurs principaux des faits que nous allons exposer.

Garcin, Rouquès, Laudat et Frumuzan (2) *rapportent l'histoire d'un homme de vingt-huit ans, présentant un syndrome thomsénien et un état myxœdémateux* ayant eu un début simultané et une évolution parallèle.

La dystrophie musculaire est caractérisée par une hypertrophie qui donne à ce malade un aspect athlétique et des phénomènes de myotonie. Celle-ci se traduit par une raideur particulière des groupes musculaires au premier mouvement et par la lenteur de la décontraction. Elle s'accompagne, en outre, de crampes pénibles. La myotonie mécanique est particulièrement visible à la percussion, qui se traduit par une contraction et une décontraction lente et un phénomène idio-musculaire net. Ce malade est, en plus, un myxœdémateux typique par sa morphologie, et son abaissement du métabolisme basal qui fut diminué dans deux examens de 24,8 et de 33 p. 100.

L'examen électrique fait par Bourguignon (3) montre au niveau des fibres musculaires les plus atteintes une augmentation des chronaxies comparable à celle de la dégénérescence wallérienne, mais n'atteignant pas les chronaxies de 40 σ à 60 σ que l'on trouve chez les thomséniens et les myopathiques.

L'autopsie de ce malade, mort d'une tuberculose pulmonaire aiguë, montra des lésions musculaires tout à fait comparables à celle qu'on rencontre dans la maladie de Thomsen : calibre très variable des fibres avec des fibres géantes à côté de fibres atrophiques, hyperplasie considérable du sarcoplasme, prolifération modérée du tissu conjonctif. En outre, le corps thyroïde est méconnaissable et complètement atrophié, les testicules sont très atrophiés, les autres glandes vasculaires sanguines sont normales. L'étude du système nerveux central et des formations végétatives de la région centrale du cerveau est restée entièrement négative.

Mollaret et Sigwald (4) *ont rapporté une observa-*

(2) GARCIN, ROUQUÈS, LAUDAT et FRUMUZAN, Syndrome thomsénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés. Début simultané et évolution parallèle. Étude clinique (*Rev. neurol.*, 1935, t. LXIV, n° 1, p. 59).

(3) BOURGUIGNON et GARCIN, *Id.* Étude de la myotonie (*Loco citato*, p. 72) ; — GARCIN et BERTRAND, *Id.* Étude anatomique et conclusions (*Loco citato*, p. 82).

(4) MOLLARET et SIGWALD, Hypertrophie musculaire

tion très comparable à la précédente, celle d'un homme de cinquante et un ans qui présentait également un myxœdème acquis frusté et un syndrome d'hypertrophie musculaire généralisée entraînant une sensation pénible de tension musculaire continue s'accompagnant, lors des contractions, de gêne douloureuse et de crampes multiples. Il n'y avait pas de diminution réelle de la force musculaire ni de signes fonctionnels ou mécaniques de myotonie.

L'examen électrique montrait, dans certains muscles, une réaction myotonique, et l'étude graphique de la contraction montre que, dans ces muscles, le temps perdu, la durée de la contraction et la chronaxie sont les mêmes que celles des muscles myotoniques des myopathies et de la maladie de Thomsen. D'autre part, une biopsie pratiquée ne montra pas d'altérations musculaires appréciables, mais peut-être n'intéressait-elle pas les fibres malades.

L'examen électrique montre que chaque muscle contient des fibres à contraction vive et des fibres à contraction lente ou myotonique, dont les réactions sont entièrement comparables à celles du malade de Garcin. Mais, dans le cas présent, les fibres myotoniques sont peu nombreuses, ce qui explique sans doute l'absence de signes cliniques de myotonie et de contraction idiomusculaire à la percussion.

Ce malade fut soumis à un traitement par l'extrait thyroïdien pendant trois mois qui l'a complètement transformé. Le syndrome myxœdémateux a disparu, le malade a maigri, et le métabolisme, de — 13 p. 100, est passé à + 4 p. 100. L'hypertrophie musculaire a presque complètement fondu et le malade n'accuse plus les mêmes troubles fonctionnels. La consistance des muscles au repos est également changée, et leur fermeté résistante a disparu. L'examen électrologique montre une diminution de la chronaxie, mais le graphique de la contraction est peu modifié. Les réactions électriques paraissent dans l'ensemble avoir été moins largement améliorées que les troubles fonctionnels.

Un certain nombre d'observations comparables sont signalées dans la littérature. Dans les cas de Hoffmann et de Weitz, des sujets ayant subi une strumectomie partielle ou totale présentent ensuite un syndrome myxœdémateux plus ou moins accentué, avec un syndrome myotonique associé à une hypertrophie musculaire d'intensité variable. Dans le cas de Weitz, le traitement thyroïdien fait disparaître le myxœdème et le syndrome myotonique.

Des observations de Pakhorski, de Brock et Kay, signalent également l'existence de syndromes myotonique et myxœdémateux associés à d'autres troubles glandulaires.

L'existence de syndromes comparables peuvent se présenter chez l'enfant. Marfan et Guinon avaient depuis longtemps signalé des altérations musculaires de type hypertrophique dans le myxœdème. Ultérieurement, Slauck signale le cas d'un enfant de quatre ans ayant un myxœdème congénital typique et une musculature athlétique. Debré et Semelaigue signalent un fait identique chez une enfant de deux ans, dont les symptômes thyroïdiens et musculaires furent largement améliorés par le traitement. De nombreuses observations comparables se retrouvent dans la littérature, que nous ne saurions signaler.

Pour terminer, il convient de se demander *le rapport unissant la myotonie au trouble endocrinien*. Existe-t-il entre l'un et l'autre un *rapport de dépendance*, où la myotonie et les troubles endocriniens associés ne constituent-ils pas *deux groupes de phénomènes coordonnés* relevant d'un même processus, conformément à l'opinion émise par Curschmann et Antona ; le siège de ce processus étant représenté par les centres trophiques généraux que sont les formations sympathiques de la région centrale du cerveau. Pour justifier cette hypothèse, on peut invoquer : 1° les lésions nerveuses centrales constatées par Foix et Nicolesco dans la maladie de Thomsen et les myopathies au niveau des centres végétatifs ; 2° la réalité de l'innervation sympathique de la fibre striée, démontrée expérimentalement par Ken Kuré ; 3° un certain nombre de faits cliniques où se trouvent associés des syndromes musculaires et infundibulo-tubériens (diabète insipide et myotonie atrophique, narcolepsie et maladie de Thomsen, polyglobulie et myotonie atrophique, cachexie ou, au contraire, obésité et myotonie atrophique).

généralisée de l'adulte à constitution rapide et myxœdème fruste concomitants, cliniquement guéris par le traitement thyroïdien (*Rev. neurol.*, t. LXXI, n° 5, 1939, p. 513).

Le traitement de la névralgie faciale par la méthode de Sjöquist.

Le traitement opératoire de la névralgie faciale par neurotonie rétro-gassérienne est aujourd'hui connu de tous et universellement pratiqué, que l'on utilise la voie temporale proposée par Frazier en 1901, ou la voie occipitale indiquée par Dandy en 1925.

Dans les deux cas, on peut faire une neurotomie complète ou une neurotomie partielle. Ces diverses méthodes ont chacune leurs avantages

et leurs inconvénients. Il faut noter toutefois que la neurotonie partielle par voie occipitale suivant la technique de Dandy est de plus en plus utilisée.

Le Dr Olof Sjöquist (1) nous propose comme traitement de la névralgie faciale une intervention très différente des précédentes, *la section de la racine descendante du trijumeau dans son trajet bulbo-spinal, à laquelle il donne le nom de « tractotomie trigéminale »*. Cette intervention toute récente a été pratiquée pour la première fois en mai 1937. L'auteur ne nous en apporte encore que 9 observations. C'est dire que l'on ne saurait actuellement avoir une opinion définitive à son égard.

Nous voulons étudier successivement sa raison d'être, sa technique et ses résultats.

L'emploi de la tractotomie trigéminale dans le traitement de la névralgie faciale repose sur les mêmes bases que celui de la cordotomie dans les algies incurables des membres ou des viscères.

La cordotomie utilisée par Frazier pour la première fois en 1912 était basée sur le principe que les diverses sensibilités possèdent chacune leurs voies de conduction propre dans la moelle, et qu'il existe un faisceau de la douleur situé à la partie antérieure et profonde du cordon latéral dont la section supprime la douleur.

Les recherches de Ranson, d'Erlanger et Gasser, de Zotterman, ont montré que les fibres contenues dans la racine de la Ve paire ne possédaient toutes ni le même volume, ni la même fonction. Il semble que *les fibres fines, celles dont la section a moins de 4 μ, soient les fibres des conductions douloureuses et thermiques*. Celles-ci sont surtout nombreuses dans la partie supérieure de la racine sensitive. Mais les différentes portions de celle-ci ne présentent pas de différence appréciable quant à leur teneur en fibres fines. Il est donc malaisé d'expliquer l'anesthésie dissociée, obtenue dans les radicotomies partielles.

Si l'on étudie maintenant le diamètre des fibres dans la racine bulbo-spinale du trijumeau, on constate que les fibres fines sont de beaucoup les plus nombreuses (90 p. 100), et que le diamètre moyen diminue à mesure que le faisceau descend.

L'examen anatomique du mésocéphale de sujets ayant subi une neurotomie partielle ou complète par la technique de Dandy montre que *le groupe de fibres dégénérées occupe la partie dorsale du faisceau bulbo-spinal du trijumeau.*

Les faits cliniques montrent, d'autre part, que, dans certains syndromes bulbaires, dans le syndrome latéral du bulbe de Wallenberg, relevant d'une lésion d'une branche de la cérébelleuse inférieure, il existe, entre autres symptômes, une anesthésie dissociée de la face intéressant les sensibilités thermique et douloureuse.

Sjöquist insiste, en outre, sur le *rôle joué par d'autres nerfs que le trijumeau, l'intermédiaire de Wrisberg et le sympathique* dans l'innervation sensitive de la face. Spiller, Davis, estiment que la sensibilité profonde persiste après section complète du trijumeau, fait qui nous semble très discutable, et que cette sensibilité emprunte la voie de l'intermédiaire de Wrisberg. Ramsay Hunt a également insisté sur *les douleurs de la face dans le zona du ganglion géniculé*. Or les fibres sensitives de la VIIe paire doivent cheminer dans le bulbe au voisinage de la racine descendante du trijumeau. Quant au rôle joué par le sympathique dans la sensibilité de la face, il reste jusqu'ici imprécis, comme en tout autre point. Et les névralgies faciales améliorées par sympathectomie (Leriche) sont encore d'une interprétation malaisée.

Quoi qu'il en soit, il existe là un ensemble de faits clinique, anatomique et histologique, permettant de penser que la tractotomie trigéminale est susceptible de guérir la névralgie faciale.

Une telle intervention n'est pas sans susciter un certain nombre d'objections : 1° la gravité ; les interventions sur la moelle, sur les racines cervicales supérieures déterminent souvent de l'hyperthermie ; 2° la lésion opératoire de formations voisines, dont les noyaux de la colonne dorsale, le faisceau de Flechsig et le noyau ambigu ; 3° les sujets atteints de syndrome latéral du bulbe présentent parfois, du côté où ils ont de l'anesthésie thermique et douloureuse, des sensations d'engourdissement et des douleurs imprécises plus ou moins durables ; 4° enfin, l'existence de deux interventions peu choquantes donnant habituellement de bons résultats dans la névralgie faciale, la neurotomie par voie temporale et par voie occipitale.

La technique opératoire est la suivante. L'intervention aura lieu sous anesthésie générale, ou sous anesthésie locale avec anesthésie générale au moment de la section de la racine descendante du Ve qui est très douloureuse. L'incision et la trépanation sont celles d'une intervention hémilatérale sur le cervelet, avec ou sans résection de l'atlas, mais suffisamment large pour ne pas masquer les points de repère. On découvre ainsi la face latérale du bulbe, et les IXe, Xe et XIIe paires craniennes, l'éminence olivaire et le corps restiforme ; l'amygdale cérébelleuse pour montrer la partie inférieure du IVe ventricule, l'artère vertébrale et la cérébelleuse postérieure et infé-

(1) Olof Sjöquist, Studies of Pain Conduction in The Frigeminal Nerve, Helsingfors, 1938, Mercators Tryckeri.

rieure qu'il ne faut pas léser. On devra éviter avec beaucoup de soins également les filets du vague. On incisera immédiatement au-dessous et quelques millimètres en arrière. A ce niveau, le tractus spinal n'est plus recouvert par le corps restiforme. Il correspond à la limite entre le milieu et les deux tiers inférieurs de l'éminence olivaire. L'incision faite avec un bistouri comparable à celui utilisé dans la cordotomie sera de 3 à 4 millimètres de long et à une profondeur de 3 à 3 mm,5. L'incision s'étend du noyau dorsal du vague à un millimètre en arrière des racines d'émergence du vague. La section du faisceau trigéminal est signalé par une réaction douloureuse, même si l'anesthésie est profonde. L'hémorragie est minime.

*Le danger de cette intervention résulte du voisinage des noyaux de la colonne dorsale, du corps restiforme et des racines du X*e, qui peuvent être lésés. Pratiquement, ce sont les racines du vague qui constituent le réel danger. La paralysie du récurrent est loin d'être exceptionnelle après l'intervention.

Après l'intervention, on observe habituellement une anesthésie thermique et douloureuse dans la face. Mais son étendue est variable suivant les cas, et le territoire des trois branches du trijumeau n'est pas toujours intéressé. Suivant les cas, l'anesthésie est plus ou moins marquée, et il peut exister une discordance entre l'atteinte respective de la douleur, du chaud et du froid, ce qui laisse penser que ces divers modes de sensibilité ont chacun leur conducteur particulier. Quand l'anesthésie thermique et douloureuse est complète, la pression même profonde n'est pas sentie.

Dans deux cas, Sjöquist n'a pas observé de modifications de la sensibilité, que l'auteur met sur le compte d'une erreur de technique opératoire, et les deux malades ont dû subir une neurotomie par voie temporale.

Les résultats thérapeutiques sont malaisés à interpréter, parce que les malades opérés par Sjöquist présentaient des névralgies de type très divers et dont la majorité ne sont pas habituellement soumis à l'intervention opératoire.

Des 9 observations de Sjöquist, il est permis de penser que 3 étaient des névralgies faciales du type essentiel, 3 étaient des névralgies symptomatiques et 3 des sympathalgies. Il faut noter encore qu'un certain nombre de ces malades avaient déjà eu des injections d'alcool, ou subi des neurotomies sans résultat, peut-être parce qu'elles n'étaient pas justifiées.

Toujours est-il que, *des trois névralgies faciales du type essentiel*, la tractotomie ne fut pas réussie dans deux cas, puisque ces malades n'eurent aucune anesthésie consécutive et durent subir ensuite une neurotomie qui les guérit. Un de ces 3 cas opérés dans de bonnes conditions guérit.

Des trois névralgies symptomatiques, l'une était consécutive à un zona ophtalmique. Elle guérit partiellement par la tractotomie. La seconde était d'origine sinusienne. Elle guérit à la suite de l'intervention. La troisième était liée à la présence d'un anévrysme artério-veineux de l'angle ponto-cérébelleux. Elle guérit après l'intervention.

Des trois sympathalgies, l'une avait déjà eu une neurotomie par voie temporale et une sympathectomie cervicale sans résultat. La tractotomie détermina une guérison partielle. La seconde avait déjà eu injection d'alcool et neurotomie. Tractotomie sans résultat. La troisième vit ses douleurs vives améliorées par l'intervention, avec persistance d'une sensation d'engourdissement désagréable dans la face.

Walker a apporté récemment une contribution clinique et expérimentale à l'étude de la tractotomie. Il a d'abord pratiqué cette intervention chez trois singes. Après l'opération, le réflexe cornéen était aboli, et il existait sur la face du même côté une anesthésie douloureuse avec conservation de la sensibilité tactile. Il n'y avait pas de parésie des masticateurs, mais un des animaux présentait un syndrome de Claude Bernard-Horner discret. Aucun trouble de l'équilibre, ou de la statique.

Walker (1) a fait opérer deux malades. Le premier, une femme de quarante-quatre ans, présentait une névralgie faciale gauche depuis une année environ et un syndrome neurologique, qui laisse penser à l'auteur qu'il s'agissait d'une sclérose en plaques. La tractotomie pratiquée le 16 avril 1938 fit disparaître l'algie faciale sans modifier le syndrome neurologique. A la suite de l'intervention, le malade présentait une anesthésie douloureuse et thermique incomplète sur tout le côté gauche de la face. L'anesthésie tactile était un peu plus étendue que celle des précédentes sensibilités.

Le second, un homme de cinquante ans, présentait une névralgie faciale droite depuis quinze ans. Une injection d'alcool faite il y a six ans avait soulagé le malade de ses douleurs pendant deux ans et demi. En 1929, Percival Bailey fit une neurotomie rétrogassérienne avec section des deux tiers inférieurs de la racine, qui détermina une anesthésie dans le territoire du maxillaire inférieur. Un an après, des douleurs appa-

(1) EARL WALKER, Anatomy, Physiology and Surgical Considerations of the Spinal Tract of the Trigeminal Nerve (*Journal of Neurophysiology*, vol. II, n° 3, p. 234, mai 1939).

raissaient dans la région maxillaire gauche. Le 12 juillet 1938, on pratiqua une tractotomie gauche. Néanmoins, il persista des douleurs dans le territoire de l'ophtalmique. L'examen montrait une hypoalgésie marquée dans le territoire du maxillaire inférieur, moins nette dans celui du maxillaire supérieur et très discrète dans celui de l'ophtalmique.

Walker, à propos de ces deux observations, oppose les avantages et les inconvénients de la tractotomie. Les avantages sont les suivants : 1° l'intégrité incomplète du tact après cette intervention explique l'absence de cette sensation désagréable d'engourdissement qui suit habituellement la neurotomie rétrogassérienne ; 2° la kératite neuro-paralytique est plus rare ; 3° cette intervention peut être pratiquée chez un sujet où la voie temporale n'est pas abordable du fait d'une lésion locale néoplasique ou infectieuse ; 4° la paralysie des masticateurs peut être plus aisément évitée. A côté de ces avantages indiscutables; il y a des désavantages certains : 1° la nécessité d'intervenir par la fosse postérieure où les hémorragies sont plus fréquentes et plus difficiles à contrôler que dans la fosse moyenne ; 2° la difficulté de savoir si toute la racine descendante ou seulement une portion insuffisante en a été sectionnée ; dans un des cas de Walker, une section insuffisante laissa persister une névralgie de l'ophtalmique ; 3° la lésion possible des racines de la Xe paire qui entraîne une paralysie temporaire ou définitive du récurrent ; 4° même dans les mains de neuro-chirurgiens expérimentés, la tractotomie semble bien une intervention plus sérieuse que la neurotomie rétro-gassérienne. Il semble donc bien que la tractotomie ne doive pas être une intervention usuelle, mais réservée à des cas particuliers. Walker pense que les névralgies trigéminales relevant des lésions malignes du cou ou de la face constituent l'indication majeure de la tractotomie.

Les cas de névralgie faciale opérés par Sjöquist et par Walker sont assez polymorphes. Ils comprennent des névralgies faciales du type essentiel, des névralgies symptomatiques et des sympathalgies. Jusqu'à ces dernières années, la névralgie essentielle semblait seule devoir tirer un bénéfice de la neurotomie. Or Sjöquist envisage comme une indication particulière de la tractotomie des « névralgies atypiques ». Celles-ci comprennent, en réalité, deux ordres de cas très différents, les névralgies symptomatiques et les sympathalgies. Que le champ des indications opératoires de la névralgie faciale dût être élargie, c'est un point sur lequel nous sommes entièrement d'accord avec Sjöquist, et dans la Revue neurologique de 1938 nous avons consacré un chapitre aux résultats favorables donnés par la neurotomie dans certaines névralgies symptomatiques. Mais, jusqu'ici, les sympathalgies semblaient constituer une contre-indication absolue à la neurotomie. Or, dans deux cas de cet ordre, Sjöquist a obtenu une amélioration par la tractotomie. Certes, le recul du temps, et un nombre plus important de faits, seraient indispensables pour se faire une opinion. Tout de même y a-t-il peut-être là un sillon intéressant à creuser.

Serra (1) a proposé en 1936 une intervention d'un autre ordre pour guérir les névralgies faciales rebelles et, en particulier, celles qui relèvent d'une compression par une tumeur maligne de la base du crâne. Elle consiste dans la section du faisceau ponto-thalamique de la Ve paire au niveau de la protubérance. Cette intervention diffère de celle proposée par Sjöquist et par Walker, par le fait que ceux-ci sectionnaient les voies primaires de la sensibilité, c'est-à-dire celles qui vont des terminaisons périphériques au noyau de la Ve paire, alors que l'intervention de Serra porte sur les voies secondaires du trijumeau, c'est-à-dire celles qui partent du noyau de la Ve paire, et, après décussation dans la région cervico-bulbaire, suivent un trajet ascendant pour rejoindre le faisceau spino-thalamique et se terminer dans la couche optique. Cette dernière intervention est donc comparable en tout à la cordotomie, puisque, dans les deux cas, l'intervention opératoire a bien pour objet de sectionner les voies secondaires de la sensibilité douloureuse. Signalons, en outre, que, dans cette intervention, la section portant sur les fibres décussées devra siéger du côté opposé à la névralgie. Il ne semble pas, à notre connaissance tout au moins, que Serra ait jusqu'ici de nombreux imitateurs, et nous n'avons retrouvé qu'un travail de Kessel (2) sur le même sujet. Notre documentation est trop insuffisante pour porter un jugement actuel sur l'intervention proposée par Serra. Le moins que l'on en puisse dire est qu'elle ne manque pas d'audace.

Il est certain que la section des voies primitives ou secondaires de la sensibilité douloureuse de la Ve paire reste encore quelque peu dans le domaine de la chirurgie expérimentale. A l'avenir de nous préciser les indications de ces interventions,

(1) SERRA, L'interruzime delle vie centrali del trigemino al Ponte di Varolio come curia della neuralgie ribelli del V porio (*Boll. e. mem. della Soliet. Piem di Chirur.* 6, 630, 1936) ; — SERRA AND NERI V., Die electrochirurgische Unterbrechung der Zentralbahnen des V Parres am lateralen ventralen Rand des Pons Varoli als erster Behandlungsversuch von Carsnöckigen Neuralgien des Trigeminus durch Tusmoren der Schädelbasis (*Zbl. Chir.*, 63, 2248, 1936).

(2) KESSEL, *Munch. med. Wosch.*, 1938, t. I, p. 977.

leurs risques et leurs avantages. Souhaitons qu'il n'y manque pas.

Encéphalite équine et encéphalite humaine.

Depuis quelques années, un certain nombre d'auteurs américains ont attiré l'attention sur la coexistence d'épidémies d'encéphalite survenues chez l'homme et chez le cheval.

En 1931, Meyer, Haring et Howitt signalèrent l'existence d'un virus épizootique ayant déterminé une encéphalomyélite du cheval et du mulet dans une vallée de Californie pendant l'été de 1930. Depuis cette date, plusieurs épidémies dues au même virus se sont reproduites, surtout dans les États de l'Ouest, où elles furent confondues avec d'autres maladies du cheval. En 1933, cette affection fut signalée dans les États de Maryland, de Delaware, de la Virginie et du New-Jersey. La même année, Ten Brœck, Inerrill, Giltner et Shahan isolèrent dans les États de l'Est une encéphalomyélite équine qui, bien que semblable à la précédente, en différait sérologiquement. La maladie chez le cheval était plus aiguë et plus grave, et le virus était plus virulent pour les animaux de laboratoire.

D'autre part, les virus de l'encéphalomyélite équine diffèrent immunologiquement de ceux de de la chorioméningite lymphocytaire, de l'encéphalite du type Saint-Louis, de la maladie de Borna, de la stomatite vésiculeuse et de la poliomyélite.

La première impression est que la transmission de la maladie doit se faire par l'*intermédiaire d'un insecte* plutôt que par contact direct. De fait, les moustiques expérimentalement peuvent s'infecter et transmettre la maladie aux animaux de laboratoire et aux chevaux; mais, pratiquement, pas un moustique n'a été trouvé infecté dans les localités où l'encéphalomyélite équine se développe.

Meyer, en 1932, suggéra *la possibilité de cette infection chez l'homme* et rapporta brièvement 3 cas d'encéphalite survenus chez des sujets en contact direct avec des chevaux malades. L'un mourut en juillet 1931, et l'examen histologique montra des lésions en tout comparables à celles du cheval. Un second cas guérit où l'épreuve de neutralisation du virus ne put être prouvée ; et un troisième cas suivi de guérison survint en juillet 1932, où le virus ne put être isolé ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

L'encéphalite équine a été bien étudiée à la suite des épidémies qui survinrent pendant les étés de 1934 et 1937 dans le Minnesota. Sur 737 000 chevaux de cet État, 41 159 furent malades et 9 200 moururent. Le virus de l'Ouest est le seul qui fut isolé dans ces deux épidémies. Les moustiques qui ont pu transmettre cette épidémie sont au nombre de trois : « l'Acdes vexans », l'A. nigromaculis et l'A. dorsalis.

A la même époque, en août et septembre 1937, six cas d'encéphalomyélite humaine furent signalés dans le nord-ouest du Minnesota. Cinq de ces malades avaient été en contact direct avec des chevaux malades, le sixième en contact indirect. Tous ces malades avaient de vingt-deux à cinquante et un ans. *Le début de l'affection fut soudain* et se manifesta par des *céphalées*, des *nausées, des vomissements, des vertiges, de la somnolence et de la fièvre*. Deux sujets succombèrent après quatre à cinq jours de maladie. Dans trois cas, la phase aiguë dura une semaine, et, dans un cas, trois semaines.

A l'examen histologique, les lésions prédominaient dans la substance grise de la moelle. Dans la moelle cervicale, un tiers des cellules nobles étaient atteintes, présentant du gonflement et de la chromatolyse, occasionnellement de la pyknose, et rarement des figures de neuronophagie. A signaler quelques îlots lymphocytaires. Dans la substance blanche, il existait quelques manchons périvasculaires et de rares îlots d'hyperplasie névroglique. Les méninges présentaient une légère infiltration lymphocytaire. Peu de lésions appréciables du cerveau, en dehors de quelques amas leucocytaires.

Le sang de trois malades qui guérirent fut recueilli, et le sérum de l'un d'eux donna une épreuve de neutralisation positive vis-à-vis de l'encéphalomyélite équine de l'Ouest.

Wesselhœft, Smith et Branch, en août 1938, signalent la présence d'une épidémie d'encéphalomyélite équine qui entraîna la mort de plus de deux cents chevaux dans le sud-est du Massachusetts et le Rhode-Island (1). En août 1938, une fillette admise à l'hôpital avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale mourut sept heures après l'admission. L'examen histologique montra l'existence d'une encéphalite. Sept jours après, un garçon de treize ans, venant de la même ville, présentant le même tableau clinique, mourut vingt heures après son admission. L'inoculation du liquide céphalo-rachidien à la souris resta sans résultat.

Les cas continuèrent à se succéder, en tout 24. Six malades hospitalisés au Haynes Memorial

(1) C. M. Aklund and Alex Blumstein, The Relation of Human Encephalitis To Encephalomyelitis in Horses (*J. A. M. A.*, vol. III, t. XIX, p. 1734, 1938) ; — Conrad Wesselhœft, Edward C. Smith and Charles F. Branch, Human Encephalitis. Eight Fatal Cases, With Four. Due to the Virus of Equine Encephalomyelitis (*J. A. M. A.*, v. III, t. XIX, p. 1735, 1938).

Hospital moururent tous les six. L'examen histologique fut pratiqué dans ces six cas, et une émulsion glycérinée fut envoyée à l'Institut Rockefeller. *Dans quatre cas, on retrouva le virus de l'encéphalomyélite équine de l'Est, ainsi que dans un cas du Dr Fothergill.*

Cet exposé nous permet de retenir un certain nombre de faits : *l'importante mortalité de cette encéphalite* chez le cheval comme chez l'homme ; *l'évolution parallèle de l'épidémie* chez l'un et l'autre.

De plus, aucun des sujets malades n'a été en rapport direct avec les chevaux, mais tous se trouvaient dans une région où existait une épidémie d'encéphalomyélite équine. Simmons s'est récemment appliqué à l'étude des moustiques dans la transmission de cette infection. Il faut noter, toutefois, que sept de nos cas apparurent à une époque où la présence de moustiques est tout à fait exceptionnelle.

L'aspect clinique de ces cas d'encéphalite diffère grandement de l'encéphalite humaine habituelle par la gravité de ses symptômes. Dans l'épidémie de Saint-Louis, la mortalité frappait surtout les sujets âgés, alors que, dans cette épidémie, elle a surtout intéressé les jeunes sujets. Il est possible qu'il existe aussi des formes bénignes de cette encéphalite, mais il faut alors admettre qu'ils ont échappé à l'examen médical. Le fait est exact, d'ailleurs, pour les autres formes d'encéphalite. Mais il est permis de penser que, pour l'affection qui nous intéresse, le nombre des cas méconnu a dû être très restreint.

Le mode de début de l'affection est variable. Chez les enfants, il est, en général, brutal. Chez les enfants plus âgés et chez l'adulte, la période d'invasion dura plusieurs jours. L'un des malades accusa des douleurs dans les lombes et les membres inférieurs deux semaines avant son entrée à l'hôpital. Dans deux autres cas, on signale une rémission avec amélioration temporaire des symptômes, mais, dans la majorité des cas, le début fut assez soudain et se manifesta par des vertiges, des vomissements, de la somnolence, des trémulations musculaires ou des convulsions. L'aphasie, la diplopie et les paralysies sont le témoignage de lésions cérébrales localisées. L'hyperthermie est constante. La mort est le fait propre de l'encéphalite, et non la conséquence de complications viscérales, pulmonaires ou cardiaques. Là encore, cette épidémie s'oppose à celle de Saint-Louis, où 90 p. 100 des cas de mort étaient le fait de complications.

Trois observations méritent de retenir l'attention parce qu'ils furent compliqués de coqueluche. La toux exista environ trois semaines avant l'apparition de l'encéphalite, et, dans ces trois cas, le premier diagnostic fut celui de coqueluche avec convulsions. Mais ces trois malades firent une encéphalite grave, confirmée anatomiquement, et les examens de laboratoire étaient très différents de ceux d'une coqueluche compliquée d'encéphalite, puisque, dans deux cas, le virus de l'encéphalomyélite équine de l'Est fut retrouvé dans le tissu cérébral. Il est donc logique de penser que ces enfants firent une coqueluche compliquée d'encéphalite équine. L'on sait que, dans les encéphalopathies infantiles, celles de la coqueluche et de toutes les maladies éruptives, l'hypothèse a été émise que les complications nerveuses étaient le fait d'un virus neurotrope particulier, différent de celui de la maladie en cause. Il ne semble plus que cette opinion soit admise, et s'applique en particulier aux cas actuels.

Anatomiquement, ces encéphalites se distinguent de l'encéphalite d'Œconomo, des encéphalites infectieuses ou post-vaccinales. Elles se rapprochent des épidémies de Saint-Louis, du Japon et de Winnipeg, mais elles furent plus graves.

L'examen des viscères ne révèle rien de bien particulier, et il est permis d'en être surpris avec l'hyperthermie de ces malades.

L'examen des centres nerveux et du cerveau sur la coupe ne montrait rien d'autre qu'une congestion et une hyperémie vasculaire intense, d'autant plus marquée que l'on allait de l'écorce vers les noyaux centraux, l'axe cérébral et la moelle. Signalons encore que les cas dont l'évolution fut la plus longue sont ceux dont les lésions semblaient les plus intenses.

Histologiquement, il s'agissait de lésions inflammatoires banales, sans caractère spécifique aucun, intéressant les méninges et le parenchyme, constituées par une vaso-dilatation avec manchons périvasculaires composés de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles, de monocytes et de rares plasmocytes, qui envahissaient, en même temps, le parenchyme environnant. Les espaces de Virchow-Robin étaient, par endroits, remplis de globules rouges. La paroi de certaines artérioles était également infiltrée d'éléments cellulaires réalisant une véritable artérite aiguë. A noter de rares thromboses vasculaires.

Dans les cas sévères tous les segments du névraxe, écorce, ganglions centraux, mésocéphale et moelle, présentaient une infiltration cellulaire de cet ordre, avec, en plus, des aires discrètes ou confluentes de nécrose parenchymateuse. Il faut signaler aussi les lésions dégénératives disséminées des cellules nobles, dans tout le névraxe, et les lésions des gaines myéliniques.

En résumé, les auteurs américains ont observé

la coexistence dans les mêmes régions d'épidémies d'encéphalomyélites communes à l'homme et au cheval, dues à deux virus différents suivant les régions. Les recherches biologiques ont permis de préciser la nature de ces virus. Le mode de transmission de la maladie n'est pas encore précisé et le rôle des moustiques comme agent vecteur, s'il a pu être réalisé expérimentalement, semble loin d'être constant.

DIAGNOSTIC DE LA PARALYSIE INFANTILE

PAR

le Dr L. BABONNEIX

Rien d'instructif comme l'étude des phases par lesquelles a passé le diagnostic de la paralysie infantile.

Il y a cinquante ans, il était considéré comme « assez aisé ». C'est ainsi que, pour le professeur P. Marie (1), les seules affections à éliminer étaient :

Les *paralysies obstétricales*, qui ont pour elles un certain nombre de caractères bien nets : apparition précoce, chez un bébé né dans des conditions difficiles : application de forceps, version, présentation par le siège ; localisation strictement radiculaire, qui, à vrai dire, n'est pas exceptionnelle dans la paralysie infantile ; évolution favorable, au moins dans la plupart des cas ;

La *pseudo-paralysie syphilitique*, affection du premier âge, due à la brisure de l'os vers la jonction du cartilage épiphysaire et de la diaphyse. « Avec un peu d'attention, on ne tarde pas à observer les symptômes suivants : tuméfaction du membre assez prononcée, surtout au niveau des extrémités osseuses atteintes ; crépitation au voisinage des jointures ; conservation des réactions électriques (mains, pieds, doigts) ; douleurs souvent fort vives dans les membres paralysés, mais sans troubles de la sensibilité cutanée ; tendance à l'organisation progressive de l'affection, les membres se prenant les uns après les autres ; enfin, quelquefois aussi, la coïncidence d'une éruption nettement syphilitique ajoute le dernier trait au tableau si caractéristique de cette affection » (P. Marie) ;

L'*hémiplégie cérébrale infantile*, parfois localisée à un membre. « Les réflexes tendineux sont ordinairement exagérés, la coïncidence d'attaques d'épilepsie est fréquente et les degrés les plus variés de la déchéance intellectuelle, jusqu'à l'idiotie complète, s'observent assez souvent » (P. Marie) ;

La *myopathie progressive primitive* « ne détermine jamais l'atrophie en masse d'un membre ou d'un segment de membre, mais une atrophie exactement localisée aux muscles, et dont le siège est beaucoup moins le membre lui-même que la racine de celui-ci » (P. Marie) ;

L'*atrophie Charcot-Marie*, dont le mode de début est lent et progressif, où l'atrophie est symétrique, et à laquelle font défaut, au moins à un degré prononcé, les troubles trophiques portant sur le squelette (*Id.*) ;

La *paralysie hystérique* (A. Chauffard).

Il y a dix ans, appelé par le professeur E. Sergent à l'honneur de faire, sur le sujet, une leçon dans son service de la Charité (2), nous trouvions déjà que la question s'était singulièrement compliquée. Pour tenter de la résoudre, nous envisagions deux groupes de faits.

A la période aiguë, disions-nous, le diagnostic est à faire :

1° Avec les diverses variétés de *méningites*, et nous citions un certain nombre de cas personnels où d'excellents médecins avaient, en présence des réactions méningées constatées, porté le diagnostic de méningite cérébro-spinale, de méningite tuberculeuse, voire même de méningite hérédo-syphilitique ;

2° Avec *certaines affections ostéo-articulaires :* mal de Pott, coxalgie ;

3° Avec l'*hémorragie méningée ;*

4° Avec l'*encéphalite léthargique ;*

5° Avec certaines *tumeurs cérébrales.*

Comment s'y prendre, à cette période précoce, pour affirmer l'existence de la poliomyélite antérieure aiguë ? En se fondant sur la notion d'épidémicité, sur l'existence, chez les personnes de l'entourage, de manifestations pathologiques ; sur l'apparition précoce d'une paralysie flasque et atrophique, qui, ultérieurement, subit une rétrocession spontanée considérable et prolongée.

A la *période tardive*, le diagnostic se pose, déclarions-nous, moins avec les *myopathies* qu'avec certaines *encéphalopathies infantiles* à forme atonique ; avec diverses affections ostéo-articulaires, etc.

Actuellement, l'existence des infections à virus neurotropes a remis tout en question. Sans doute, lorsque le médecin se trouve en milieu épidémique et qu'il est appelé auprès

(1) PIERRE MARIE, *Leçons sur les maladies de la moelle*, Paris, 1893, in-8°, p. 440-443.

(2) L. BABONNEIX, Diagnostic de la paralysie infantile (*Questions cliniques d'actualité*, Paris, 1929, in-8°).

d'un jeune enfant habituellement bien portant et chez qui, soudain, sont apparus : 1° des phénomènes généraux : digestifs ; angine, état saburral des voies digestives, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, ou respiratoires ; catarrhe trachéo-bronchique, avec fièvre ; 2° des réactions méningées d'ordre clinique et biologique, caractérisées, celles-là, par les signes habituels, celles-ci, par de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, limpide, sans germe, mais où l'examen révèle une grosse lymphocytose et une forte albuminose, sans doute, pense-t-il à une paralysie infantile. Les réactions méningées s'accompagnent-elles d'une paralysie flasque, ultérieurement compliquée d'atrophie et de gros troubles des réactions électriques, ses soupçons se changent en certitude. Mais quand le tableau est moins net ? Quand, à ces symptômes, s'en ajoutent d'autres atypiques, déjà mentionnés par M. P. Marie ? S'agit-il d'une paralysie infantile ou d'une de ces encéphalites signalées, dès 1925, par MM. Bériel et Devic (1), dès 1926, par MM. Verger et Cruchet (2) ? La question peut être soit aisée, soit impossible à résoudre.

Elle est aisée à résoudre lorsqu'il s'agit de cette variété de *radiculo-névrite* isolée par MM. G. Guillain et Barré (3), qui débute avec une certaine lenteur, et où le liquide céphalo-rachidien est le siège d'une hyperalbuminose massive contrastant avec l'absence de toute réaction cellulaire. En voici un exemple, observé avec M. Maurice Lévy (4).

Observation I. — Denise B., quatre ans, nous est envoyée, le 8 décembre 1933, pour paraplégie flasque, complète, avec abolition des réflexes tendineux, troubles importants des réactions électriques, sans troubles sphinctériens, et qui s'est constituée progressivement, puisqu'elle a débuté, en septembre dernier.

Signalons que : 1° l'examen du fond d'œil a été négatif ; 2° un ensemencement de gorge n'y a pas révélé de bacilles diphtériques ; 3° le Bordet-Wassermann, pratiqué chez l'enfant et les parents, a été négatif. La ponction lombaire a fourni un liquide clair, non hypertendu en apparence, sans modifications cytologiques (0,4 élément par millimètre cube), mais avec augmentation notable de l'albumine à 0,79.

A cette paralysie des membres inférieurs s'ajoute une parésie des muscles lombaires : l'enfant ne peut s'asseoir qu'au prix de grands efforts.

Aux membres supérieurs, il existe, surtout à gauche, une diminution très nette de la force segmentaire. Cependant, les réflexes tendineux sont normaux.

Il n'y a pas de paralysie des nerfs craniens.

Les sphincters fonctionnent normalement.

Quant aux troubles sensitifs, l'âge de la malade en a rendu la recherche très délicate. Signalons cependant qu'il n'y a pas de douleur à la pression des masses musculaires, pas d'anesthésie en selle et que tout semble se réduire à une légère diminution de la sensibilité au tact et à la piqûre le long des deux membres inférieurs.

S'il n'y a pas de troubles trophiques des ongles ni de la peau, les troubles des réactions électriques sont importants : inexcitabilité faradique ; hypoexcitabilité galvanique, avec secousse lente (R. D.), aussi bien des muscles de la cuisse que de ceux de la jambe, et des deux côtés.

On a affaire ici, non à une paralysie infantile, mais à un *syndrome de radiculo-névrite avec dissociation albumino-cytologique*. Sans doute, si l'on compare ce cas à ceux de M. Guillain et de ses collaborateurs, on trouve, dans le nôtre, quelques anomalies : absence de douleur à la pression des masses musculaires et, inversement, modifications très accentuées des réactions électriques. Mais les ressemblances l'emportent sur les différences, et de beaucoup : existence, dans celui-là comme dans ceux-ci, de troubles paralytiques, aréflexie tendineuse, hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien avec formule cytologique normale. Tout donne donc à penser que, chez la petite B., il s'agit d'une de ces radiculo-névrites isolées par M. Guillain et dont l'origine infectieuse semble de plus en plus probable.

Dans un autre de nos cas, il s'agissait vraisemblablement d'*encéphalite léthargique*.

Obs. II. — B. Georges, dix-sept mois, vu le 16 novembre 1933.

Il y a trois semaines, cet enfant a été pris brusque-

(1) L. Bériel et A. Devic, Les formes « périphériques » de l'encéphalite léthargique (*Presse médicale*, 31 octobre 1925, n° 87, p. 1441-1442).

(2) Verger et Cruchet, Les formes basses de l'encéphalo-myélite épidémique (*Presse médicale*, 12 juin 1926, n° 47).

(3) G. Guillain, Barré et Strohl, Syndrome de radiculo-névrite avec dissociation albumino-cytologique (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 13 octobre 1916, t. XXXII, p. 1462-1470). — Cf. aussi G. Guillain, J. Alajouanine et Périsson, Réunion neurologique de Strasbourg (*Revue neurologique*, 1925, t. I, p. 492-496). — G. Guillain, Études neurologiques. Huitième série, Paris, 1939, in-8°, p. 200-273.

(4) Publiée, avec M. Maurice Lévy, dans la *Gazette des hôpitaux*, n° 7, 24 janvier 1934.

ment d'un tremblement généralisé, ayant débuté par les membres inférieurs, et bientôt suivi d'une *tétraplégie flasque* telle que la station verticale ne pouvait être gardée plus de quelques secondes. Pas de fièvre, aucun trouble de la santé générale, aucune réaction méningée. Une ponction lombaire aurait été négative. Au bout d'une quinzaine, la paralysie s'est localisée aux membres inférieurs.

Au moment de l'examen, il n'existe plus qu'une paraplégie flasque totale, sans grosse atrophie, sans perte complète des réflexes rotuliens. La sensibilité générale est conservée. En ce qui concerne la sensibilité spéciale, il n'y a à signaler que du strabisme convergent de l'œil gauche. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. La colonne vertébrale est intacte, mais les membres supérieurs sont encore le siège d'un petit tremblement.

En raison de l'existence de cette paraplégie flasque survenue brusquement, on fait le diagnostic de paralysie infantile et on prescrit l'électrothérapie, qui est effectuée à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du Dr Belot, qui ne tarde pas à observer, chez le petit malade, des myoclonies et de la salivation. Le diagnostic était donc, non poliomyélite antérieure aiguë, mais encéphalite épidémique. Il s'est ultérieurement confirmé, puisque nous avons eu l'occasion de revoir cet enfant le 22 mars 1939 et que les symptômes dominants, chez lui, sont : une attitude soudée, une salivation continuelle et, enfin, l'existence, d'une part, de myoclonies localisées aux membres inférieurs, de l'autre, de troubles du caractère et du sommeil.

Passons maintenant aux cas où le diagnostic est presque impossible à résoudre.

OBS. III (1) (*résumée*). — Une fillette de onze ans, qui se trouvait à Ostende en juillet 1914, est prise, le 1er août, de paraplégie avec troubles vésicaux, quelques jours après paralysie des membres supérieurs.

A noter qu'à la même époque sévissait à Ostende une épidémie de paralysie infantile.

En octobre 1914, elle est examinée, à Angers, par le Dr Turlais, qui procède aux constatations suivantes : troubles moteurs consistant en paralysie spasmodique des membres inférieurs ; paralysie flasque des membres supérieurs ; alternatives de flaccidité et de contracture des muscles de la nuque ; troubles sphinctériens : incontinence d'urines et des matières ; absence de tout trouble sensitif, sensoriel et psychique.

En 1916 et 1921, elle est vue par des spécialistes parisiens qui, comme leur confrère d'Angers, pensent à une poliomyélite anormale. L'un deux, par surcroît de prudence, fait faire une réaction de Wassermann, qui est négative.

A la fin de 1921, nouvel examen effectué par M. le Dr Deshayes, d'Orléans. Ce dernier constate une paralysie spasmodique des membres inférieurs, avec prédominance de l'élément spasmodique sur l'élément paralytique. A cet état permanent de contracture sont venus, depuis quelque temps, se joindre des spasmes de durée très courte, occupant tout le psoas ou les masses sacro-lombaires, et qui semblent provoqués par une tentative d'asseoir l'enfant.

En plus de la surréflectivité tendineuse, on constate, au membre inférieur gauche, un certain degré d'atrophie, siégeant sur le quadriceps crural et sur le groupe antéro-externe de la jambe.

Aux membres supérieurs, atrophie Aran-Duchenne, avec anesthésie, de limites mal déterminées, occupant l'avant-bras.

A ces phénomènes paralytiques des membres ajoutons une paralysie bilatérale des muscles des gouttières vertébrales, d'où cyphose.

Le 29 octobre 1922, nous constatons des troubles :

Moteurs : paralysie spasmodique des membres inférieurs, paralysie flasque des membres supérieurs, avec atrophie Aran-Duchenne ; mouvements involontaires difficiles à classer, mais se rapprochant plutôt des mouvements choréiques ;

Sensitifs : prédominant sur les membres supérieurs, qu'il s'agisse de la sensibilité tactile : retards, absence de perception ; douloureuse, la piqûre étant perçue comme un simple contact (2) ; et surtout thermique, les différences de température n'étant pas perçues : il y a d'ailleurs longtemps que les parents ont remarqué que la fillette se brûlait sans qu'elle s'en aperçût. Ces troubles semblent affecter une disposition radiculaire. La sensibilité profonde est également altérée, la position des divers segments des membres n'étant pas perçue.

En 1922, nous avions attribué tous ces symptômes à une paralysie infantile, en nous fondant sur les arguments suivants :

1° Ils ont été annoncés par du torticolis, symptôme qui fait souvent partie des manifestations initiales de la maladie ;

2° Ils sont survenus à une époque où sévissait une épidémie de paralysie infantile ;

3° Il n'y a aucune raison de porter un autre diagnostic.

Sans doute, ces arguments gardent-ils de leur valeur, mais, en présence de tous ces phénomènes insolites : paraplégie spasmodique, mouvements involontaires de type choréique, troubles sensitifs d'apparence syringomyélique, nous en venons à nous demander s'il ne s'agit pas plutôt d'une « encéphalite » indéterminée, autrement dit d'une affection à virus neurotrope.

(1) L. BABONNEIX, Paralysie infantile avec manifestations spasmodiques (*Journal de l'Association médicale mutuelle*, Vannes, octobre 1922).

(2) Peut-être même y a-t-il eu des panaris analgésiques.

Mêmes réflexions au sujet du cas suivant (1).

OBS. IV (*résumée*). — Suzanne X., 13 ans, est amenée à l'hôpital Brousseau, le 24 mai 1919, parce qu'elle a été prise brusquement de nausées, de céphalée et de douleurs dans la nuque. Elle est tombée à terre et il lui a été impossible de se relever. Depuis lors, elle est atteinte : 1° de paralysie généralisée ; 2° de rétention d'urines et de constipation ; 3° de fièvre.

État actuel. — Les *troubles moteurs* consistent en une paraplégie flasque, complète pour les membres inférieurs, incomplète pour le tronc et les membres supérieurs.

Les réflexes tendineux sont abolis aux membres inférieurs, diminués au membre supérieur droit, normaux au membre supérieur gauche. Il n'existe ni signe de Babinski ni trépidation spinale.

Des troubles de la *sensibilité subjective*, les plus importants sont les élancements localisés aux membres inférieurs. Quant aux troubles de la *sensibilité objective*, ils affectent le type de la *dissociation syringomyélique*, au moins pour les membres inférieurs.

Les *troubles sphinctériens* persistent.

La température oscille aux environs de 38°,5, le pouls bat à 70.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, stérile, ne contenant que quatre lymphocytes par champ, et pour lequel la réaction de Wassermann est négative.

Les jours suivants, de vastes *escarres* fessières et talonnières font leur apparition.

Le *22 juin*, la paralysie des membres inférieurs commence à se compliquer de contractures ; la dissociation syringomyélique de la sensibilité persiste dans toute la zone cutanée sous-jacente à D², de même il existe toujours de l'incontinence vésicorectale. Enfin, débute une *atrophie musculaire* prédominant, pour les membres supérieurs, aux muscles innervés par le cubital, diffuse aux membres inférieurs.

Le 23 juillet, inégalité pupillaire manifeste, due à une mydriase de l'œil gauche. Une trépidation spinale vraie s'installe.

État au 2 avril 1928. Membres inférieurs.

Membre inférieur gauche. — Il est le siège d'une parésie généralisée.

Membre inférieur droit. — Mêmes phénomènes parétiques, prédominant sur la flexion dorsale du pied. La marche est difficile. Dans la station, le poids du corps porte sur le membre inférieur droit. La descente et, plus encore, l'ascension d'un escalier sont pénibles.

Réflexes. — *Réflexes tendineux.* — Les réflexes rotuliens et achilléens sont exagérés, le réflexe des raccourcisseurs, fort, le *signe de Babinski net des deux côtés.*

Modifications du tonus. — Elles se réduisent à une certaine laxité des tibio-tarsiennes et des coxo-fémorales.

Sensibilité. — Elle est normale.

Membres supérieurs.

Motilité. — Elle est troublée surtout, à droite, pour : 1° les petits muscles de la main ; 2° les longs fléchisseurs. A gauche, parésie du deltoïde, ébauche de griffe cubitale.

Troubles trophiques et vaso-moteurs. — Le plus frappant est l'atrophie musculaire prédominant sur : 1° les longs fléchisseurs ; 2° les muscles des mains, cyanosées.

Réflexes. — Les réflexes tendineux sont normaux, sauf l'olécranien, impossible à trouver.

Modifications du tonus. — L'hypotonie des muscles, déjà signalée, explique la laxité des coudes et des poignets.

Sensibilité. — Elle n'est pas altérée.

Réactions électriques.

1° *Données classiques* (examen de M. Mahar, du 11 mai 1928).

Grosse amélioration en ce qui concerne les réactions électriques.

La secousse est un peu tardive et un peu traînante, sans cependant qu'il y ait *lenteur nette.*

Il s'agit plutôt de réaction d'atrophie que de dégénérescence vraie.

2° *Recherche de la chronaxie* (examen de M. Bourguignon, le 4 décembre 1928).

Les modifications de la chronaxie ne sont pas celles qu'on trouve d'ordinaire dans les lésions pyramidales. Elles sont celles qu'on trouve quelquefois dans les affections médullaires avec atteinte des cordons sensitifs.

Troubles sphinctériens. — Ils se réduisent à : 1° un certain degré de constipation ; 2° une légère incontinence d'urines.

Examen oculaire (Dr Dupuy-Dutemps). — Pas de lésions du fond de l'œil. Acuité visuelle normale des deux côtés. Aucun trouble de la motilité oculaire. Accommodation (cristallin) intacte.

La fente palpébrale droite est plus étroite que la gauche, sans qu'il existe la moindre parésie du releveur palpébral. Il n'y a pas, d'ailleurs, d'exophtalmie notable.

La pupille droite, de contour parfaitement régulier, *est beaucoup plus étroite que l'autre.*

Les deux pupilles réagissent d'ailleurs parfaitement et avec la même vivacité à la lumière et à la distance.

Il n'existe pas d'atrophie irienne.

La face est légèrement asymétrique, *moins développée du côté droit.*

Les modifications pupillo-palpébrales du côté droit sont celles que l'on constate dans la paralysie du sympathique cervical (Claude Bernard-Horner), sauf l'exophtalmie, qui n'est pas ici appréciable.

L'épreuve de Coppez, par instillation d'atropine,

(1) L. BABONNEIX, Myélite aiguë non spécifique avec inégalité pupillaire (*Monde médical*, 1-15 avril 1920, n° 570). V. aussi L. BABONNEIX, Dilatation pupillaire unilatérale dans la paralysie infantile (*Gazette des hôpitaux*, n° 6, 18 et 20 janvier 1921). — L. BABONNEIX et J. DELARUE, Paralysie infantile avec syndrome de Cl. Bernard-Horner (*Société de Pédiatrie de Paris*, séance du 28 février 1928). — L. BABONNEIX, Paralysie infantile avec symptômes insolites (*Société de neurologie*, in *Revue neurologique*, 1929, t. I, p. 71-77).

montre que la pupille droite se dilate normalement sous l'influence de l'alcaloïde, ce qui, d'après Coppez, ne se produit pas lorsque, par suite de la paralysie du sympathique, le dilatateur pupillaire reste inerte. L'atropine provoquant la mydriase en amenant la paralysie du sphincter, la dilatation, *théoriquement*, devrait être moindre quand l'antagoniste, le dilatateur, est paralysé. Or, ici, la dilatation atropinique est normale.

Cette épreuve serait donc contraire à l'hypothèse d'une paralysie sympathique, mais sa valeur pratique peut être contestée.

Malgré l'épreuve négative de l'atropine, il est permis de conclure à un syndrome de Cl. Bernard-Horner droit.

En somme, disions-nous en 1929, paralysie infantile avec phénomènes anormaux consistant surtout en signe de Babinski, thermoanesthésie, troubles sphinctériens et inégalité pupillaire, dus à des lésions intéressant vraisemblablement, pour le second, la substance grise centro-postérieure, pour le troisième, les cornes antérieures de S^3-S^4 ; pour le quatrième, les origines médullaires des fibres irido-dilatatrices. Aujourd'hui, avec MM. Mollaret et Sterne (1), nous pensons que ce cas n'est pas entièrement démonstratif et qu'il ressortit plutôt à une infection neurotrope indéterminée qu'à la paralysie infantile.

Autre cas, d'interprétation encore plus difficile.

Obs. V. — Mlle X., quatorze ans, est prise brusquement, le 11 novembre 1938, de malaise, de fièvre, bientôt suivis d'une paraplégie flasque. A l'examen, effectué avec M. le Dr Gamelon, nous constatons, en plus de cette paraplégie flasque avec abolition des réflexes rotuliens et achilléens : 1° des troubles sphinctériens : incontinence d'urines ; 2° des altérations de la sensibilité objective au tact, à la piqûre et à la température sur toute la partie du corps sous-jacente à D^6. Nous rappelant, d'une part, qu'au début de la paralysie infantile il existe parfois des manifestations analogues, nous pensons avoir affaire à une poliomyélite antérieure aiguë et nous instituons le traitement dans ce sens : injections de sérum de Pettit, administration d'antiseptiques du système nerveux : urotropine, salicylate de soude, soins d'hygiène. Les semaines suivantes, non seulement les troubles moteurs et sensitifs caractéristiques d'une myélite transverse ne régressent pas, mais encore on voit apparaître successivement :

1° Des troubles du sphincter rectal ;

(1) P. Mollaret et J. Sterne, Les syndromes sympathiques en neurologie (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, Système végétatif, 13509, 2, p. 11).

2° De volumineuses escarres, tant fessières que malléolaires ;

3° Une phlébite aiguë de la jambe gauche.

Au bout de deux mois, nouvel incident : la paralysie flasque du début se transforme peu à peu en paralysie spasmodique, avec exagération des réflexes achilléens et rotuliens, signe de Babinski, trépidation spinale. On provoque sans la moindre difficulté, par les recherches classiques et des deux côtés, les réflexes d'automatisme. Et, de temps à autre, se voient, sur les jambiers antérieurs et sur les péroniers, des secousses myocloniques. Ajoutons que, si les circonstances n'ont pas permis d'examiner le liquide céphalo-rachidien, la colonne vertébrale a été radiographiée et que le résultat de cet examen a été négatif. La maladie est encore en pleine évolution, mais il est hors de doute qu'à la paraplégie flasque du début s'est substituée une paralysie du type spasmodique.

Dans ce cas, la cause de la myélite transverse reste mystérieuse, les circonstances ne nous ayant pas permis d'examiner le liquide céphalo-rachidien. Dans le suivant, dont l'observation nous a été aimablement communiquée par M. le Dr Ogliastri de Gentile, que nous remercions de son obligeance, il s'agit d'une jeune fille que nous avons eu l'occasion de voir au début de sa maladie, avec le Dr Julien Huber et lui, et pour laquelle le diagnostic a erré de paralysie infantile à tumeur intrarachidienne, pour s'arrêter finalement à celui d'arachnoïdite.

Obs. VI. — Mlle G., treize ans. Début, en décembre 1938, par des manifestations lombalgiques droites considérées et traitées comme un lumbago banal.

Le 1er janvier 1939, deux jours après la disparition des douleurs lombaires, apparition brutale d'un syndrome douloureux du membre inférieur droit, avec abolition totale des réflexes patellaires et troubles très marqués de la motilité et de la sensibilité.

Dans l'hypothèse d'une poliomyélite, on pratique immédiatement des injections de sérum de convalescent, qui n'eurent d'autre effet que de provoquer chaque fois des paroxysmes douloureux.

Quelques jours après, le processus s'étendit au côté gauche et, très rapidement, se trouva constitué un syndrome de paraplégie flasque accompagnée de phénomènes douloureux extrêmement violents à type de névrite, sans atrophie musculaire et *sans fièvre*. Malgré cette absence de phénomènes infectieux, le diagnostic fut orienté vers l'hypothèse d'une affection à virus neurotrope, et l'on institua une thérapeutique appropriée (salicylate veineux, uroformine, staprolyrat, etc.).

Après un mois d'évolution, aucune amélioration n'ayant été constatée (apparition, au contraire, de troubles sphinctériens), on pratique :

Un examen électrique, qui montra l'absence de réaction de dégénérescence ;

Une radiographie vertébrale, qui ne révéla aucune lésion osseuse ;

Une ponction lombaire, qui resta blanche, bien qu'on ait eu l'impression de pénétrer dans le canal.

Dans les semaines qui suivirent, apparurent des escarres à localisation d'abord trochantérienne, puis fessière, sacrée et talonnière, et qui aboutirent à des sphacèles très étendus avec dénudation osseuse.

En mars, la malade fit une poussée brutale d'hyperthermie, avec éruption scarlatiniforme et présence, sur les membres, de taches érythémateuses étendues. Les manifestations cutanées disparurent au bout de quelques jours, mais la fièvre persista, prenant le type oscillant, avec poussées vespérales à 39° et 40°, et s'accompagnant de frissons quotidiens. L'état général se fit, à ce moment, extrêmement précaire. Une hémoculture effectuée se montra négative et l'examen du sang ne révéla qu'une anémie assez marquée, sans modifications notables de la formule leucocytaire. A noter qu'à partir de cette période les douleurs disparurent presque complètement.

Après avoir, par une sulfamidothérapie intensive, obtenu une amélioration légère des phénomènes infectieux, on entreprit (dans l'impossibilité où l'on se trouvait de préciser le diagnostic par un lipiodol) un traitement radiothérapique énergique destiné à agir sur la présence supposée d'une compression tumorale de la moelle sacrée ou de la queue de cheval, mais qui n'amena, en réalité, aucune modification appréciable dans le syndrome neurologique.

C'est alors qu'on se décida (l'état général ayant été notablement amélioré) à pratiquer un lipiodal, dont le résultat parut confirmer l'existence d'une compression par tumeur.

Une intervention, pratiquée immédiatement par M. de Martel, révéla l'absence totale de tumeur et l'existence d'une arachnoïdite, seule responsable du blocage constaté.

Dès le lendemain de l'intervention, la température, qui s'était toujours maintenue aux environs de 38° le soir, redevient tout à fait normale. Les troubles trophiques s'améliorent très rapidement, ainsi d'ailleurs que l'état général. Il semble qu'il y ait une récupération de la sensibilité subjective, et même de la sensibilité objective, parfaite. Seule, la motilité ne semble pas encore, au quinzième jour de l'intervention, manifester le moindre progrès.

***

Ainsi, rien de plus difficile, dans bien des cas, que de différencier la paralysie infantile des infections à virus neurotropes, qu'il s'agisse :

D'*encéphalite léthargique ;*

De *radiculo-névrite du type Guillain-Barré ;*

D'*arachnoïdite rachidienne aiguë ;*

De *névraxite indéterminée* (1).

(1) Cf. l'article de M. H. DESOILLE et de Mme ROUDINESCO, Encéphalites (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris, 1939, in-4°, art. 17048-17053).

Pour arriver à ce diagnostic, sur quels éléments se fonder ?

Sur des éléments d'ordre *clinique*? Oui, sans doute. Ainsi, lorsque la fièvre de début est très élevée, les paralysies massives et rapidement constituées, lorsque les troubles sensitifs font défaut, on doit penser à la poliomyélite antérieure aiguë et non au syndrome de Guillain-Barré (2). De même, s'il y a des myoclonies, de la salivation, si, plus tard, apparaissent des phénomènes parkinsoniens, il est évident qu'on a affaire à une encéphalite léthargique. Mais, dans les autres cas, quelle conduite tenir ?

Procéder, avant tout, à un examen complet du liquide céphalo-rachidien.

S'il est clair, stérile et sans pression, s'il contient de nombreux lymphocytes et un excès d'albumine, on a affaire, sans discussion possible, à une paralysie infantile : recourez alors, sans délai, à la sérothérapie, en vous adressant, soit au sérum de Pettit, soit à du sérum de convalescent, et, dès que l'enfant ne souffre plus, faites-lui faire des séances de radiothérapie selon la méthode de Bordier, de Lyon (3).

Si, toujours stérile, il présente une anomalie d'ordre physico-chimique ou cellulaire, pensez à une encéphalite, surtout si le sujet présente quelque symptôme anormal : tremblement, myoclonies, phénomènes pyramidaux, troubles sensitifs, sensoriels et sphinctériens ; laissez alors de côté la sérothérapie qui, dans ces cas, donne de médiocres résultats, et adressez-vous immédiatement aux médications neurotropes : injections intraveineuses de salicylate de soude, d'urotropine, d'iodure de sodium, de cyanure de mercure (Cl. Vincent), de staprolysats, abcès de fixation, etc.

S'il paraît bloqué, demandez à un spécialiste de pratiquer une injection sous-arachnoïdienne de lipiodol, et, si elle indique la présence, en un endroit donné, d'un obstacle, passez la main au neuro-chirurgien.

(2) GEORGES GUILLAIN, *Études neurologiques*, huitième série, Paris, 1939, in-8°, p. 268.

(3) Peut-on se fonder, pour le diagnostic, sur l'épreuve de neutralisation du virus par le sérum du malade lui-même ? En principe seulement, car la plupart des gens d'apparence normale ont été atteints, à un moment donné, de poliomyélite fruste (Flexner), si bien que leur sérum neutralise le virus. Et qui les empêche d'être ultérieurement atteints d'une infection à virus neurotrope ? L'épreuve, d'ailleurs délicate, n'a donc de valeur que si elle est négative.

SUR DES ENCÉPHALITES ET ENCÉPHALOPATHIES INFANTILES EN ÉVOLUTION RÉGRESSIVE

Remarques sémiologiques et réflexions

PAR

Auguste TOURNAY

La substance du présent article exigerait sans nul doute une tout autre élaboration et, aussi, une présentation différente s'il s'agissait d'une de ces publications scientifiques où l'auteur, sur un fond de documentation bibliographiquement contrôlé et après examen critique des travaux antérieurs, cherche à mettre en relief ce qu'il croit apporter d'original.

Or, ici, dans l'esprit de celui qui rédige, il s'agit plutôt de coordonner, pour y trouver matière à réflexion, un certain nombre de remarques telles que tout clinicien a pu ou pourrait en faire en prêtant attention, avec la méthode et le soin d'un neurologiste, à ce qui se voit quand on observe de façon suivie des enfants atteints d'encéphalites ou encéphalopathies diverses.

J'ai pu ainsi suivre, depuis décembre 1932, l'évolution de telles affections et de leurs séquelles sur des centaines de cas, après élimination des enfants chez qui les manifestations motrices étaient dépassées par l'atteinte au premier plan des fonctions intellectuelles, affectives et végétatives, au point de les rendre inaptes à toute tentative d'éducation ou de rééducation motrice dans un Centre institué pour le traitement des paralysies estimées, sinon totalement, du moins partiellement curables.

Devant ce contingent ainsi retenu parmi un « tout venant », au premier abord singulièrement disparate, d'enfants porteurs de séquelles motrices d'affections nerveuses, deux ordres de recherches sont à poursuivre : problème de diagnostic neurologique, problème les origines.

Le problème des origines, auquel il ne peut être accordé ici qu'une brève allusion, n'est pas toujours, bien loin de là, aisé à résoudre. Non seulement les renseignements utilisables ont souvent défaut, mais aussi les épreuves, les réactions n'apportent pas d'indications décisives. Pourtant, il importerait, en s'affranchissant de tendances doctrinales qui fausseraient les appréciations : 1° d'établir le partage entre les indices d'un processus infectieux d'encéphalite et les présomptions d'encéphalopathies d'ordre dysgénésique ou abiotrophique ; 2° de faire encore le partage entre la syphilis héréditaire ou apportée avec la naissance et les multiples encéphalites en connexion directe ou indirecte avec les maladies infectieuses de l'enfance, — certaines pouvant procéder plus spécialement de l'intervention des ultra-virus à prévalence neurotrope, soit avec les caractéristiques véritables des névraxites épidémiques, soit avec un dégradé de nuances pouvant aller, tant que manqueront les évidences bactériologiques, jusqu'aux confins des débordements de certaines épidémies de poliomyélite ; 3° mais de réserver aussi la part qui revient aux conséquences relativement fréquentes des traumatismes de la naissance ; ceux-ci peuvent être entrés seuls en action ou bien n'avoir eu d'efficacité que sous des conditions préparées par les infections au cours de la grossesse, et notamment la syphilis.

Le problème du diagnostic neurologique exige des examens scrupuleux et renouvelés ; car il convient de se défier de la facilité avec laquelle on saurait reconnaître au premier coup d'œil un syndrome de Little ou une hémiplégie infantile.

C'est qu'on est toujours plus ou moins loin de ces syndromes bien systématisés de l'adulte, paraplégies et surtout hémiplégies, où les perturbations pyramidales à elles seules sont, de façon tout à fait prédominante et même tout à fait pure, l'intermédiaire efficient du déterminisme clinique. Ainsi, c'est bien par exception, si cela se voit, que l'on peut penser à une dysgénésie retardant la maturation pyramidale ; et c'est bien rarement que, comme conséquence ici d'un traumatisme circonscrit et là d'une néoplasie ayant nécessité une exérèse neuro-chirurgicale, l'on rencontre des troubles moteurs strictement unilatéraux imitant d'assez près le type d'hémiplégie de l'adulte avec contractures et spasmodicité.

Plus ordinairement on a l'impression qu'il s'agit, par une association de lésions et de perturbations, d'une sorte de somme algébrique de symptômes dont la détermination est :

a) Pour les uns, imputable avec certitude sémiologique à une atteinte, ici ma-

jeure et là mineure, des systèmes pyramidaux ;

b) Pour les autres, rattachable — malgré les incertitudes d'une sémiologie qui, comme l'a dit un neurologiste scandinave, n'a pas encore en ce domaine « trouvé son Babinski », — à une atteinte de systèmes extrapyramidaux ;

c) Pour certains de ces derniers, avec intervention en proportion variable de perturbations de l'appareil cérébelleux reconnaissables à une sémiologie propre.

Au total, l'ordre d'importance de chacune des composantes de la formule globale, consignée au dossier plus utilement sous forme d'un petit inventaire d'examen que sous forme d'une désignation nosographique, peut être sommairement retenu en vue de contrôler l'évolution.

Ce sont des remarques, faites dans ces conditions sur un certain nombre d'enfants dont l'affection subissait des changements, qui vont être succinctement rapportées pour devenir matière à réflexions.

* * *

L'impression d'ensemble qui se dégage dans un Centre où viennent de nombreux enfants pour être mis en traitement, c'est que, non pas rarement, mais plus souvent que ne semblerait implicitement le signifier l'absence d'initiatives antérieures pour assurer aux séquelles motrices d'encéphalites et encéphalopathies des soins coordonnés et continus, l'évolution peut s'en montrer, sinon absolument, du moins relativement régressive. L'amélioration, il est vrai, qu'elle soit signalée par le personnel soignant ou par les parents, ne se laisse apprécier le plus souvent que sur de longues durées, très longues même ; dans nombre de cas, elle se trace non sur une pente continue, mais avec des alternatives de dénivellations et de paliers. Mais toute appréciation du dehors, pour juste qu'elle soit, doit être soumise au contrôle d'examens successifs du neurologiste.

C'est en comparant les petits inventaires consignés au fil de ces examens que l'on marque les variations dans les résultats de certaines épreuves, que l'on acquiert l'évidence d'un certain changement, que l'on pénètre parfois le mécanisme même de ce changement.

A la succession des examens apparaît dans quelques cas plus nettement, sous la plasticité des changements qui s'opèrent dans cette somme algébrique de manifestations pathologiques, la valeur indicatrice de certaines manœuvres de la sémiologie. Les remarques dont il va être fait état concernent respectivement : le tonus musculaire, le signe de Babinski, les réflexes tendineux, le coefficient cérébelleux.

Le tonus musculaire : hypotonie et hypertonie. — Il est superflu de répéter les réserves souvent faites sur l'imprécision sémiologique des manipulations par lesquelles, comme chacun sait, l'on éprouve le tonus musculaire en clinique : soit en jugeant de l'état de flaccidité ou de tension des muscles, soit en obtenant contre l'action qu'ils exercent un déplacement excessif ou réduit du segment correspondant de membre. Si, sans les complications d'un outillage qui ressortirait plutôt à la technique des seuls physiologistes et les réserves que comporte encore la compréhension du tonus musculaire et jusqu'à la terminologie y afférente, on court des risques sur le terrain scientifique, il n'en reste pas moins qu'à manipuler attentivement des enfants normaux l'on peut pratiquement avoir en main l'estimation d'une sorte de tonus moyen et noter, lorsque les écarts pathologiques sont largement appréciables, qu'ici se manifeste l'hypotonie et là l'hypertonie.

Mais il convient de redire combien toute exploration de la motilité passive est rendue délicate chez l'enfant qui peut être effrayé, crier, se raidir, s'opposer et, plus généralement, ne pas savoir se relâcher à l'abri de toute réaction instinctive, de toute contraction active des muscles volontaires.

Et, de plus, il faut mentionner que doit être éliminé des appréciations tout coefficient d'erreur qui pourrait résulter : ici, rarement, d'un reliquat méconnu de poliomyélite; et là, bien souvent, de rétractions musculo-fibro-tendineuses.

Toutes précautions prises, des remarques peuvent être faites quant à l'hypotonie ou l'hypertonie.

a. **Hypotonie.** — Entre cette atonie musculaire généralisée par quoi se caractérise la maladie régressive étudiée par Oppenheim, faisant que de ce nourrisson aux réflexes tendineux pratiquement introuvables et qui s'affaisse comme un paquet de chair résulte un enfant qui graduellement acquiert le port de sa tête, la position assise et la station, et cette hypotonie impliquée dans le tout autre ensemble pathologique reconnu par Fœrster, et dont l'avenir est désastreux, se placent maints états auxquels l'hypotonie participe sans qu'au premier abord on en puisse augurer favorablement ou défavorablement.

Il est difficile de dire si, dans certains cas, il ne s'agirait pas là comme d'une diffusion plus grande de cette hypotonie qui, chez les enfants atteints d'hémiplégie ou de maladie de Little avec ce que cela comporte d'entraves aux mouvements passifs, s'apprécie souvent comme limitée aux extrémités des membres, aux doigts notamment, et sur laquelle bien des neurologistes, en particulier Long, ont attiré l'attention. Quoi qu'il en soit, il est des enfants qui, avec d'autres

troubles, présentent aux membres, et par exemple sur la totalité des membres inférieurs, des indices d'hypotonie. Cela se perçoit à la manipulation. Et, pendant la marche, on peut observer un fléchissement au genou, non seulement parce que le quadriceps cède, mais aussi parce que la jambe se met à angle aigu sur le pied dont l'élévation passive est exagérément facile.

Je n'ai pu encore, faute d'un temps d'observation suffisamment prolongé pour des cas de cet ordre qui n'ont pas attiré mon attention d'assez près dès l'origine, assister en ce qui concerne les manifestations mêmes d'hypotonie qu'à des amorces de régression. Mais il m'a été donné de noter que l'hypotonie peut coïncider aussi bien avec la présence qu'avec l'absence du signe de Babinski, de faire en même temps des remarques sur le comportement des réflexes tendineux, ce qui sera reporté au paragraphe les concernant.

b. **Hypertonie.** — La remarque a été faite depuis longtemps, et l'attention de Babinski s'était arrêtée sur cette différence, que l'hémiplégie infantile ne donne pas à celui qui la manipule les mêmes impressions que l'hémiplégie spasmodique de l'adulte. En fait, hormis les cas d'exception auxquels il a été fait allusion précédemment, il reste bien difficile de dire dans quelles proportions s'associent, qu'il y ait présence ou non d'hypotonie dans certains territoires, les troubles de contracture liés aux perturbations pyramidales et les troubles par exagération de tonus liés aux perturbations extrapyramidales.

On sait combien, globalement, ces troubles sont gênants, combien ils favorisent la fixation de ces attitudes vicieuses qu'engluent à la longue les rétractions musculo-fibro-tendineuses, combien il faut, par une mobilisation précoce et méthodiquement poursuivie, en combattre le retour après les interventions de chirurgie orthopédique, dont le bénéfice correcteur menace d'être plus ou moins effacé si l'enfant est laissé dans l'inertie.

Même ces troubles sont une entrave aux pratiques de mobilisation et de gymnastique dont la mise en train doit parfois être différée. Mais il n'est pas rare en pareil cas qu'en sachant attendre on arrive à un stade où l'hypertonie se réduit peu à peu ; et cela sans qu'il s'agisse de la maladie précitée, classiquement reconnue comme régressive. Si, d'ailleurs, cette réduction relative de l'hypertonie ne s'opère pas spontanément, il est aisé de se rendre compte qu'elle est grandement favorisée par l'emploi de la scopolamine. La preuve de ce bénéfice est parfois fournie par l'excès même du résultat : la monitrice qui manipule l'enfant venant signaler qu'il est pour ainsi dire devenu « trop mou ».

Il m'a été donné de noter que l'hypertonie peut coïncider aussi bien avec l'absence qu'avec la présence du signe de Babinski, de faire en même temps des remarques sur le comportement des réflexes tendineux, ce qui sera reporté au paragraphe les concernant.

Le signe de Babinski. — Ceux qui sont le mieux familiarisés avec la recherche de ce signe, et en particulier pour avoir longuement regardé Babinski explorer les réactions plantaires en silence, puis dire, dans certains cas épineux, « c'est à revoir », savent et doivent redire combien cette recherche est délicate et combien plus délicate encore chez l'enfant et chez le nourrisson. Sans doute, il est de ces extensions du gros orteil, se développant avec les caractères voulus de vitesse relative et d'énergie, qui montent pour ainsi dire aux yeux. Mais combien de fois, après avoir soigneusement pris la précaution de faire réchauffer les pieds par balnéation, faut-il attendre les conditions favorables pour que, l'enfant ne criant pas, ne s'effrayant pas, se laissant mettre le membre inférieur en attitude convenable, l'on puisse, à l'abri même de cette cause d'erreur venant de la libération spontanée d'extensions en coïncidence ou non avec des manifestations de choréo-athétose, porter au côté externe de la plante du pied et jusqu'à dépasser le bord externe l'excitation adéquate ? Un bon grattement avec l'ongle de l'auriculaire donne souvent mieux le renseignement désiré qu'un coup d'épingle, objet qui, surtout s'il est aperçu à la main de l'observateur, déclenche toutes les variétés d'opposition gênante.

Que si le premier examen laisse comme note un point d'interrogation, l'on reprendra l'épreuve à un autre moment, à un autre jour. Et, quoi qu'il en soit de la réponse, il sera bon de la contrôler par la suite à toute occasion d'examen.

C'est ainsi qu'à des échéances plus ou moins lointaines, en suivant tel ou tel enfant, on pourra voir que, là où la réaction était douteuse, elle s'affirme soit en extension, soit en flexion ; que, là où la réaction était en extension — comme chez le nourrisson normal dans les mois qui suivent la naissance, — elle se change, mais avec quel retard sur l'enfant normal, en flexion ; que, par contre, là où l'on avait aux premiers examens noté et vérifié la flexion, c'est maintenant l'extension qui s'affirme.

Tout cela, comme il va être dit par la suite, est matière à interprétation dont on peut tirer bénéfice pour la compréhension du cas.

Les réflexes tendineux. — Pour l'exploration des réflexes tendineux, les deux ordres de difficultés se joignent. D'une part, et tout particulièrement chez l'enfant, la recherche doit s'opérer dans les conditions voulues de non-résistance du sujet ; d'autre part, entre les deux extrêmes, réflexes nuls ou très faibles et réflexes très vifs, il est théoriquement quelque peu arbitraire de fixer ce qui serait l'état normal. C'est, en pratique, affaire de bon sens, avec l'expérience de multiples manipulations, par exemple sur le rotulien.

Ce à quoi il convient de prendre garde, c'est à bien mettre les muscles qui vont répondre à la percussion tendineuse dans un état préalable de tension convenablement adapté. Pour faire varier à volonté cette tension et en trouver l'optimum, il est commode de s'asseoir à angle droit par rapport à la droite de l'enfant assis et de faire appuyer les plantes des pieds de celui-ci sur le versant interne de sa propre cuisse droite un peu écartée. L'on peut alors, en rapprochant ou en éloignant sa cuisse, augmenter ou diminuer la tension du quadriceps du sujet et, au coup de marteau sur le tendon correspondant, apprécier le réflexe tant par le soulèvement de la masse musculaire sous les téguments que par la poussée que le pied de l'enfant imprime à la cuisse de l'observateur.

A ces explorations méthodiques, on peut donner

comme conclusion une notation conventionnelle sur la feuille d'observation.

Or, à la comparaison des examens séparés par des intervalles plus ou moins longs, il est possible de reconnaître que le comportement des réflexes se modifie parallèlement à certains autres changements dans l'état de l'enfant, l'ensemble s'accordant pour indiquer une évolution dans le sens d'une amélioration.

Il est possible aussi de retenir certaines remarques de séminologie.

De ces remarques, les unes concernent des enfants dont le tonus musculaire s'écarte de la normale dans le sens hypotonie. Le plus souvent, avec une hypotonie relative coïncide une faiblesse des réflexes tendineux. Il est des cas où, au premier abord, le réflexe rotulien, pris comme exemple le plus démonstratif, paraît aboli. Fait-on varier tant qu'on peut, comme il vient d'être dit, la tension du quadriceps, que cette manœuvre passive n'y change rien.

Or il m'a été possible, dans deux cas, d'associer l'enfant à la recherche en lui demandant d'étendre volontairement la jambe, et cela sans déploiement exagéré de force et sans trop de vivacité. Alors, au moment où est mise en train une extension ainsi définie, un coup de marteau sur le tendon provoquait un réflexe rotulien manifeste. Le même résultat était d'ailleurs obtenu quand l'enfant voulait bien, après avoir étendu complètement sa jambe, la laisser retomber non de façon molle, mais un peu retenue.

Il m'a même été donné d'examiner à plusieurs reprises un enfant de huit ans, se présentant avec un syndrome de Little et chez qui l'hypotonie était si considérable que les pieds étaient passivement mobilisables de façon exagérée en tous sens, d'où effondrement dans les essais de station debout, et de noter pourtant que les réflexes rotuliens étaient vifs.

D'autres remarques concernent des enfants dont le tonus musculaire s'écarte de la normale dans le sens hypertonie. Par là est favorisée l'exaltation des réflexes tendineux et c'est, à la vérité, ce que l'on constate le plus communément, en coïncidence ordinairement, mais non obligatoirement avec le signe de Babinski, alors que la trépidation épileptoïde du pied fait habituellement défaut. Pourtant, il est de ces cas où, comme Babinski en avait fait la remarque, l'hypertonie s'étant établie sans participation des voies pyramidales et présentant des analogies cliniques avec la rigidité de la maladie de Wilson, la surréflectivité tendineuse fait défaut.

Mais, dans d'autres cas, qu'il n'y ait pas ou qu'il y ait hypotonie et même hypertonie, les réflexes subissent une modification de caractère pendulaire ; et l'attention, si cela n'a déjà été fait, se tourne vers les indices d'un retentissement, sur la somme algébrique des troubles, de ce qu'on pourrait appeler un coefficient cérébelleux.

Le coefficient cérébelleux. — L'appréciation des indices dénotant cette participation de l'appareil cérébelleux, pour délicate qu'elle soit, peut être entreprise à l'aide d'une séminologie dont Babinski a démontré la technique et éclairé la signification et de certaines épreuves par lesquelles, comme l'a analysé André-Thomas, on parvient à se rendre compte qu'à côté du simple affaiblissement du tonus musculaire une part revient à ce que décèle la passivité.

Dans un certain nombre de cas, l'atteinte de l'appareil cérébelleux est ainsi manifeste, sans que la clinique puisse préciser que la pertubation s'engendre dans le cervelet anatomiquement circonscrit ou hors de lui, dans les formations caractérisées par les préfixes néo et paléo, avec intrication ou non de désordres impliquant la participation de l'appareil vestibulaire.

J'observe depuis décembre 1937 un enfant actuellement âgé de huit ans, arrivé avec une apparence de syndrome de Little, signe de Babinski bilatéral, tendance à la spasmodicité jusqu'à ébauche de trépidation épileptoïde des pieds et réflexes rotuliens vifs. Or les examens décelèrent, en outre, une attitude particulière avec véritables signes d'asynergie du tronc, flexion combinée de la cuisse et du tronc bilatérale et, de plus, un phénomène singulier : l'apparition dans le regard latéral à droite et à gauche d'une légère, mais nette déviation verticale des globes oculaires, l'œil porté en dehors allant en haut et l'œil porté en dedans allant en bas — sorte de réalisation bilatérale, cinétique et temporaire, de ce qui constitue à l'état fixe et vers un seul côté le syndrome dit d'Hertwig-Magendie.

Plus communément, l'on observe, isolés ou associés, les éléments de la séminologie cérébelleuse constitués par les mouvements démesurés ou hypermétrie, l'adiadococinésie, le résultat des épreuves de passivité, la constatation de réflexes à caractère pendulaire.

Or il est curieux de voir, dans certains cas, ces indices se révéler lors de changements dans l'état de l'enfant à un stade où l'affection semble régresser.

Ainsi, il m'a été donné de noter, en observant un enfant de cinq ans dont le contingent pyramidal de troubles s'atténuait, chez qui le signe de Babinski venait de faire place à des réactions plantaires normales, que les réflexes rotuliens, marqués normaux le 1er juin 1937, devenaient pendulaires le 5 juillet 1939.

Pareillement, chez l'enfant de huit ans cité en premier lieu, les indices pyramidaux s'étant notablement atténués, j'ai vu, au bout de quelques mois, les réflexes rotuliens prendre le caractère pendulaire.

Mais, comme s'il s'agissait alors d'un stade de transition plus précocement saisi, j'ai pu faire chez un enfant de dix ans, atteint de syndrome de Little avec signe de Babinski bilatéral et réflexes tendineux exaltés, la constatation que les réflexes rotuliens, sans paraître perdre encore de leur vivacité, commençaient à affecter un caractère nettement pendulaire.

Les remarques qui peuvent être ainsi faites en suivant l'évolution sinon absolument, du moins relativement régressive de certaines encéphalites et encéphalopathies infantiles, permettent, après reconnaissance initiale de la répartition des troubles suivant les systèmes ou appareils pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, de saisir à échéances plus ou moins longues des indices de changements.

Or, si l'on veut pousser plus avant la compréhension de ce que signifieraient ces muta-

tions dans les indices sémiologiques, il faut prendre garde à deux ordres de processus.

D'une part si, hormis les cas à systématisation unique, l'ensemble pathologique est constitué par une somme de perturbations, c'est d'une somme algébrique qu'il s'agit : c'est que, tandis que certaines catégories de troubles s'additionnent bien à d'autres, il est des lésions ou des déficits fonctionnels qui empêchent certains troubles de se manifester et les retranchent négativement du total.

D'autre part, il est à ce total ainsi obtenu une autre cause de soustraction: c'est que, dans le système nerveux lésé, peut se jouer un processus de compensation. Ainsi en était-il, par exemple, dans les expériences de Luciani réalisées pour analyser le mécanisme par lequel s'effacent les signes de lésions cérébelleuses.

Il y aurait donc, en présence d'une association de lésions et déficits, à envisager à la fois comment telle lésion, tel déficit pourrait s'opposer vis-à-vis des autres et à la révélation des troubles et à la compensation des troubles.

Telle est la base des réflexions explicatives que l'on aurait à poursuivre.

Pour en esquisser seulement le cours, prenons à titre d'exemple l'interprétation qui pourrait être proposée concernant les variations des réactions plantaires.

L'on sait que le signe de Babinski est un indice capital de toute perturbation apportée au fonctionnement des systèmes pyramidaux depuis leur origine — exception faite des couches superficielles de l'écorce cérébrale — jusque sur toute la longueur des voies descendantes, un indice, aussi, d'une très grande sensibilité.

Pourtant, dans certains cas, ce signe fait défaut, là où les voies pyramidales sont manifestement perturbées dans leur fonctionnement, comme cela peut se reconnaître à d'autres indices dont, ainsi que je l'ai vu chez certains enfants, la manœuvre de la jambe mise en valeur par Barré ; là, aussi, où des lésions ont été par la suite anatomiquement vérifiées, comme dans ces cas d'affection hémisphérique pénétrante et de syndrome thalamique dont les autopsies pratiquées respectivement par Pierre Marie et par Dejerine paraissaient ainsi contredire la règle découverte par Babinski.

Or, à cette règle il n'y a vraisemblablement pas d'exceptions ; et ces prétendues défaillances de la valeur sémiologique du signe sont, non comme on dit parfois de ces exceptions qui confirment la règle, mais bien des exceptions qui l'expliquent.

Là où la réaction plantaire s'opère encore en extension chez le nourrisson normal dans les jours et les mois qui suivent la naissance, c'est — selon la démonstration apportée par M. Minkowski — parce que les voies supra-spinales d'extension, qui viennent de prendre le pas sur les influences spinales, ne sont pas encore dominées à leur tour par les voies supra-spinales de flexion ; l'inachèvement des systèmes pyramidaux, laissant relativement libres et prépondérants les systèmes extra-pyramidaux, se traduit ainsi dans la sémiologie. Et la règle est, dès lors, qu'à une échéance qui doit survenir dans des limites assez définies cette réaction en extension doit disparaître pour que l'enfant soit à considérer comme normal.

Mais là où, chez un adulte, atteint par exemple d'hémiplégie, le signe de Babinski dûment constaté vient à disparaître, cela ne veut pas toujours dire régression des troubles ; car cela pourrait être dû à une extension des lésions, ainsi que la vérification anatomique en a été faite. Et si l'on passe en revue toutes les catégories de cas d'exception, l'on peut conclure que rien ne s'oppose à cette conception : que le signe de Babinski serait décelable lors de toute perturbation pyramidale si précisément, dans ces cas, la réalisation n'en était empêchée.

Et c'est ainsi que, par corollaire, si la disparition de la réaction plantaire en extension est de bon augure chez un enfant retardé, il n'est pas, par contre, obligatoire que, chez un enfant atteint d'une association de troubles systématiques, la substitution d'un signe de Babinski confirmé à des réactions en flexion ou douteuses soit à considérer comme un indice d'aggravation ; aussi bien la voit-on, dans certains cas, coïncider avec d'autres indices d'amélioration.

Au total, chacune des variations des indices sémiologiques s'échelonnant sur de longues durées est à prendre en considération pour suivre et pour comprendre des changements qui apparaîtraient, pour ainsi dire, kaléidoscopiques s'ils n'étaient aussi lents et discrets, dans la situation complexe des enfants atteints d'encéphalites ou encéphalopathies.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

LA RECOLTE DU SANG PLACENTAIRE

PAR

A. GRIMBERG

Au fur et à mesure que les indications de la transfusion sanguine se précisent et sont mieux connues des médecins praticiens, la recherche des sources d'approvisionnement des centres devient, elle aussi, de plus en plus préoccupante.

Or, si dans les grandes villes les centres de transfusion peuvent compter sur un certain nombre de donneurs volontaires ou professionnels, il n'en est pas de même des centres d'agglomérations trop petites pour pouvoir disposer des crédits suffisants.

Il existe, pourtant, une source de sang transfusable qui ne coûte rien et qui est inépuisable : c'est le recueil du sang placentaire.

Considérant que la moyenne de la récolte du sang placentaire est de 100 grammes, on peut calculer que, dans une agglomération de 10 000 individus, ayant une moyenne de 150 naissances par an, c'est 15 litres de sang dont son centre de transfusion pourrait disposer gratuitement et annuellement.

***

La récolte du sang placentaire a été proposée en 1932 par Vinograd-Finkel. Depuis, elle a été étudiée par plusieurs auteurs anglais et américains et, particulièrement, par Goodall, Anderson, Altimas et Mac Phail (1), qui ont mis au point la technique d'ailleurs fort simple.

Comment recueillir le sang placentaire. — Voici la technique proposée par Goodall :

Le nouveau-né est posé sur le ventre de la mère ou confié à une infirmière. Le cordon est pincé et coupé. On le saisit entre le pouce et l'index gauches et on le nettoie avec un tampon de gaze imbibé d'alcool à 75° sur une longueur de 15 à 20 centimètres. On pince le cordon 10 centimètres plus haut et on le coupe à nouveau. On prend ensuite un champ stérile présentant un trou en son milieu par lequel on fait passer le bout du cordon. La main gauche se trouve donc derrière la serviette ; on fixe par une pince la serviette au coude gauche de l'opérateur. Un aide approche le récipient stérile qui contient l'anticoagulant et, après avoir enlevé la pince, on laisse couler le sang dans le récipient par l'intermédiaire d'un entonnoir stérile. (Certains auteurs trouvent l'entonnoir inutile.) L'opération dure environ trois minutes, et la récolte moyenne est de 100 centimètres cubes de sang (fig. 1).

On a toujours soin de prendre un peu de sang dans deux petits tubes, en vue de la recherche de la réaction de Bordet-Wassermann et du groupe sanguin.

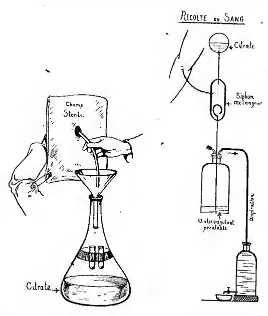


Fig. 1. Fig. 2.

Goodall emploie comme anticoagulant le sérum I. H. T. à 50 p. 100.

La plupart des auteurs préfèrent pourtant une solution citratée.

Dalley (5) ponctionne la veine ombilicale. Le volume recueilli est moindre que par la prise directe ; mais cette technique permet l'emploi d'un des dispositifs pour la récolte du sang assurant un meilleur mélange et une plus sûre garantie contre l'infection, et, en particulier, celui que nous avons déjà décrit.

Le sang coule directement dans une ampoule dans laquelle se trouve, à la partie supérieure, un goutte à goutte, et à la partie inférieure notre siphon mélangeur (12).

Ce dernier vide le contenu du fond de l'ampoule chaque fois que le volume atteint environ 1 centimètre cube de sang citraté. Le remous

provoqué par le siphonage suffit pour assurer un mélange intime de chaque centimètre cube au fur et à mesure de l'écoulement du sang (fig. 2).

Le mélange sang + anticoagulant pénètre dans le récipient collecteur au fond duquel se trouve, dès le début de la récolte, une petite quantité d'anticoagulant, de sorte que le mélange se trouve assuré une seconde fois.

L'opération est facilitée par l'aspiration, que l'on peut produire par n'importe quel appareil. On peut, en particulier, employer le dispositif que nous avons décrit pour le lavage continu des plaies (10). Il s'agit d'un simple flacon à robinet rempli d'eau. L'écoulement de l'eau produit l'aspiration, dont la puissance est en rapport avec la hauteur de la colonne liquide.

Le récipient-collecteur, analogue au flacon du perfuseur de Tzanck et Dreyfuss, est muni d'un bouchon métallique entièrement stérilisable permettant toutes les opérations nécessitées par l'usage du sang conservé (*).

en toile métallique est placé en dessous du bouchon. Une bague permet de l'enfiler sur le tube A par sa partie inférieure. Une rondelle de caoutchouc assure une étanchéité absolue (fig. 3).

Nous avons vu plus haut comment ce récipient sert pour la récolte du sang.

Une fois le sang récolté, on obture les trois orifices avec des petits doigtiers en caoutchouc stérilisé.

1° Lorsque l'on veut se servir du sang conservé, on peut procéder à deux épreuves :

Épreuve à l'oxygène : On fait barboter dans le récipient de l'oxygène sous pression par le tube central A. L'évacuation se fait par le tube B. Le sang doit devenir rouge vif. Lorsqu'il reste noir, cela constitue une preuve que le sang est infecté (Duran Jorda, Tzanck).

Épreuve de stérilité : On peut aspirer par l'intermédiaire d'une seringue un peu de sang par le tube A et l'ensemencer.

2° Transfusion simple. Le tube à injection est fixé sur la tubulure B. La tubulure A sert

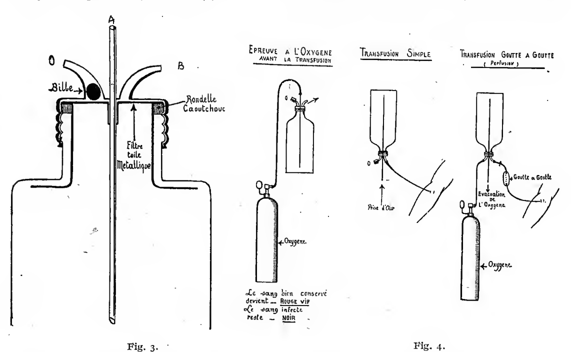


Fig. 3.

Fig. 4.

Le bouchon métallique présente un tube central (A) allant jusqu'au fond du récipient et deux tubulures latérales (O et B). La tubulure O est plus large et comporte une bille de verre ou d'aluminium dans son intérieur. Un filtre F

(*) Jouan, constructeur, 113, bd Saint-Germain.

comme prise d'air. Le sang est filtré par le filtre F (fig. 4).

3° Transfusion continue goutte à goutte basée sur les mêmes principes que les appareils de Mariott et Keckwick et celui de Tzanck et Dreyfuss. On emploie le récipient comme pour la transfusion simple, mais on ajoute un

goutte à goutte sur le tube de caoutchouc. Un réservoir d'oxygène est relié à la tubulure O. La pression de l'oxygène produit le barbotage nécessaire pour empêcher la sédimentation des globules. Lorsque la pression de l'oxygène est insuffisante, la bille retombe et empêche l'écoulement du sang.

On peut, sans inconvénient (1), comme l'a d'ailleurs déjà remarqué Duran Jorda (11) durant la guerre d'Espagne, mélanger le sang du même groupe.

Quantité de sang recueilli. — La moyenne du sang recueilli varie beaucoup suivant les auteurs. Alors que pour Goodall (1) cette moyenne par placenta serait de 125 centimètres cubes, et pour Grooberg et Carrey (6) de 105 centimètres cubes, les autres auteurs donnent des chiffres inférieurs : Halbrecht (3), 50 à 60 centimètres cubes, Page (4), 80 centimètres cubes, Brewer et Howkins, 47 centimètres cubes.

La différence de ces chiffres s'explique par le but poursuivi par les auteurs, les uns ne prenant que les gros placentas, les autres voulant faire une moyenne de tous les placentas pris systématiquement quelle que soit leur importance.

La moyenne de 100 centimètres cubes semble toutefois être facilement atteinte, surtout si l'on élimine les tout petits placentas dont le rendement en sang est trop petit pour valoir la peine de s'en occuper.

Qualités et inconvénients. — Le sang placentaire contient 6 750 000 à 7 millions de globules rouges. Cette richesse globulaire, comparativement au sang normal, constitue une qualité remarquable, car il en faut un tiers de moins que de sang normal pour produire le même effet ; 100 centimètres cubes de sang placentaire valent en globules rouges et hémoglobine 150 centimètres cubes de sang d'un donneur normal.

Par ailleurs, le sang placentaire a un pouvoir hémostatique supérieur de 25 à 30 p. 100 au sang normal (1).

Le sang placentaire ne contient pas d'allergènes d'origine alimentaire et, par conséquent, donne bien plus rarement naissance aux chocs post-transfusionnels. Enfin, dans les régions impaludées, le sang placentaire ne contient pas de schizontes ni de gamètes, le paludisme congénital n'existant pratiquement pas (3).

Par contre, l'infection accidentelle du sang placentaire est relativement fréquente. Les soins à prendre pendant la récolte demandent une mise au point minutieuse et un personnel expérimenté.

Le pourcentage des échantillons infectés varie suivant les auteurs. Si on défalque les premiers échantillons, et qui sont fatalement infectés jusqu'à ce que l'on ait acquis l'expérience nécessaire, on peut arriver à 100 p. 100 d'échantillons stériles (5). On conçoit que les statistiques données varient avec l'habileté de l'opérateur et de ses aides, avec son expérience bactériologique et son installation matérielle. Goodall (1) et Page (4) insistent sur la nécessité d'une éducation spéciale des assistants. Howkins et Brewer (2) ont 22 p. 100 d'échantillons infectés avec un personnel insuffisamment entraîné, et Halbrecht (3) une proportion également assez considérable.

D'après ce dernier auteur, d'ailleurs, il n'y aurait pas à se préoccuper de l'infection du sang, car, le plus souvent, il ne s'agirait que de germes peu nocifs (staphylocoques blancs, *B. subtilis*, etc.), et le séjour à la glacière abolirait presque totalement leur virulence.

Cette opinion semble d'ailleurs assez bizarre, car, si l'infection porte le plus souvent sur des germes banaux, elle peut néanmoins comporter parfois des germes virulents.

Il semble donc indiqué de contrôler toujours les échantillons avant leur emploi.

Ce contrôle peut se faire de deux façons :

Culture du sang sur bouillon liquoïde et bouillon bilié. La culture demande vingt-quatre à quarante-huit heures, et elle donne une certitude absolue.

On peut également faire passer dans le sang conservé un courant d'oxygène. Comme l'a montré Duran Jorda (11), lorsque le sang conservé n'est pas infecté, le barbotage de l'oxygène lui rend presque instantanément une belle couleur rouge vif. Au contraire, lorsque le sang a été infecté, la couleur reste sans changement par ce procédé.



Anticoagulants. — On emploie les mêmes anticoagulants que pour le sang conservé (13).

Le *sérum I. H. T.* est employé par Goodall. On ajoute ce sérum à parties égales avec le sang recueilli.

Le *citrate de soude* est beaucoup plus employé, à un taux de 3,8 à 5 p. 1 000. Les ampoules de solution de citrate sont préparées à l'avance. Par exemple, une ampoule de 10 centimètres cubes de citrate à 10 p. 100 pour 250 centimètres cubes de sang (solution à 4 p. 1 000) (Jeanneney).

Héparine (14) : cette substance, isolée par Howel, est un extrait d'organes (foie, poumon, etc.) qui empêche la coagulation du sang par une combinaison instable avec la prothrombine. Absolument inoffensive, l'héparine peut être injectée en grosses quantités par voie intraveineuse. Suivant la préparation, on emploie environ 10 à 15 milligrammes pour 100 centimètres cubes pour le rendre incoagulable pour plusieurs jours.

L'héparine est préférable aux autres anticoagulants pour des conservations de courte durée. En effet, elle conserve mieux les qualités naturelles du plasma ainsi que les globules blancs.

Conclusions. — Le recueil du sang placentaire présente une source inépuisable et gratuite de sang. Celui-ci, conservé à la glacière de 2° à 6°, garde la plupart des qualités de stimulation et de substitution du sang frais, surtout lorsqu'on l'emploie dans les dix premiers jours après la récolte. L'intérêt de la méthode est particulièrement important dans les petites agglomérations où le nombre de donneurs disponibles est insuffisant, où le service d'accouchement pourrait devenir — avec une dépense initiale relativement minime — le centre de transfusion local.

Bibliographie.

(1) GOODALL, ANDERSON, ALTMAS et MAC PHAIL, *Surgery Gyn. Obst.*, 1938, 66, p. 176.
(2) HOWKINS et BREWER, *The Lancet*, 21 janvier 1939.
(3) HALBRECHT, *The Lancet*, 28 janvier 1939, p. 202.
(4) PAGE, SEAGER, WARD, *The Lancet*, 28 janvier 1939, p. 200.
(5) DALLEY, *The Lancet*, 28 janvier 1939, p. 237.
(6) GROOBERG et CARREY, *New-Engl. Jl of med.*, 219, p. 471, 1938.
(7) ANCHELEVITCH, *Nov. Khir. Arkh.*, 33, p. 336, 1935.
(8) BREWER et HOWKINS, *The Lancet*, 4 février 1939, p. 298.
(9) MONNERET, *Le Progrès médical*, 4 mars 1939, p. 316.
(10) GRIMBERG, *Paris médical*, mars 1917.
(11) DURAN JORDA, *The Lancet*, 1er avril 1939.
(12) GRIMBERG, *Presse médicale*, 13 mai 1939.
(13) GRIMBERG (A.), *Presse médicale*, 22 avril 1939.
(14) GRIMBERG (A.) et Mlle KRAUSS, *Presse médicale*, 1er février 1939.

LA MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE, SYNDROME DE PELLIZZI, N'EST PAS D'ORIGINE PINÉALE

PAR

le Dr M. SCHACHTER
(Bucarest).

Sous le nom de syndrome de Pellizzi, ou macrogénitosomie précoce, on décrit les cas relativement rares encore où, chez les garçonnets surtout, apparaît, au cours des premiers dix ans de la vie, une croissance staturale rapide, associée à un développement prématuré des organes génitaux externes (testicules et pénis), qui sont pigmentés et couverts d'une pilosité comparable à celle que l'on voit chez les jeunes adultes.

Les cas féminins de précocité sexuelle sont moins fréquents. Le pourcentage de ces derniers ne dépasse pas 20 p. 100 selon Gabriel ; il atteint à peine 8,5 p. 100 selon E. Nobel.

Parallèlement à ces stigmates sexuels secondaires, insolites à cet âge, les pollutions nocturnes, l'appétit sexuel et, souvent même, un certain degré de maturité psychique, montrent que l'on se trouve en présence d'un véritable biotype.

Avant Pellizzi, la constatation, dans certains de ces cas, de tumeurs de la région épiphysaire avait contribué à l'établissement d'une relation étroite entre ce syndrome de précocité somatique et sexuelle, et une atteinte destructive de la glande pinéale (Gutzeit, Heubner, Ogle, Frankl-Hochwart).

De même, certaines expériences (C. Foa, Sarteschi, Urechia et Grigoriu, Zoia, Clemente, Isawah et Yokoh, Dickson et Halliburton, Dana, Berkelev, Mac Cord, etc.) semblaient apporter des documents en faveur de la pro-

duction d'un syndrome de maturation somato-sexuelle, soit à la suite de la pinéalectomie, soit à la suite de l'administration d'extraits épiphysaires.

Cependant, ces expériences furent contredites, entre autres par Calvet, Adler, Hoskins, Allen, Del Priore, Berblinger; et, même dans les cas considérés comme positifs, il est incontestable que jamais il ne fut possible de produire un syndrome superposable au syndrome clinique de Pellizzi.

Les recherches expérimentales récentes de N.-H. Einhorn et L.-G. Rowntree (1939) ont montré que la pinéalectomie faite au cours de plusieurs générations successives de rats, chez les deux géniteurs, n'exerce aucune influence sur la croissance et le développement somatique des descendants. Les mêmes résultats furent notés si l'un des géniteurs était pinéalectomisé.

Étant donnée l'autorité de ces derniers expérimentateurs, il est incontestable que les auteurs, ayant réduit l'importance morphogénique de l'épiphyse, sont sur la bonne voie.

L'étude objective d'un grand nombre d'observations de macrogénitosomie montre que des syndromes traduisant cliniquement une prématuration somatique et sexuelle, dans le sens du syndrome de Pellizzi, ont le plus souvent été observés *en dehors de toute atteinte strictement limitée à l'épiphyse*. Plus encore, il n'a pas encore été apporté la preuve anatomique définitive démontrant de façon indubitable que la seule atteinte de cette glande avait entraîné une macrogénitosomie précoce.

En laissant de côté les observations anatomo-cliniques de précocité somato-sexuelle en rapport avec des tumeurs des gonades (ovaires et testicules), ou en rapport avec des tumeurs cortico-surrénales, ou enfin avec des adénomes basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, nous nous proposons de montrer quels sont les faits qui plaident en faveur de la nature neuro-végétative, et non glandulaire, du syndrome de Pellizzi.

C'est au cours des quatre circonstances clinico-pathologiques suivantes que l'on observe de règle le syndrome de la maturation précoce somatique et sexuelle, du type de Pellizzi.

I. **Au cours des tumeurs intracraniennes.** — Ainsi que l'ont souligné Dandy, Horrax, Bailey, Globus, il ne s'agit pas de tumeurs proprement dites épiphysaires, mais qui partent de la région de cette glande, pour envahir et comprimer des zones plus ou moins éloignées, produisant inévitablement une importante hydrocéphalie interne, qui n'est pas sans répercussion sur les formations nerveuses végétatives (surtout dans le territoire du IIIe ventricule).

Cette dernière notion, bien mise en évidence par J. Lhermitte, a d'ailleurs été soulignée par le professeur N.-S. Korsakov (1925); seulement, ce dernier pensait que l'hydrocéphalie interne provoquée par les tumeurs parties de la région pinéale entraînait des troubles de l'hypophyse et de la glande épiphysaire.

Cliniquement, les tumeurs endocraniennes parties de la région pinéale se manifestent par un syndrome d'hypertension intracranienne (céphalées, vomissements, stase papillaire, convulsions épileptiformes, troubles psychiques), auquel peuvent s'associer des troubles pupillaires (signe d'Argyll-Robertson, par lésion de la calotte pédonculaire), des paralysies oculaires (surtout des III, IV, VI), des troubles auditifs (oscillant entre l'hypoacousie et la surdité totale), et enfin des troubles du développement somatique et sexuel, du type du syndrome de Pellizzi.

Cependant, ce dernier syndrome somato-sexuel peut manquer totalement. Ainsi, Dandy, Horrax et Bailey ont noté que des pinéalomes peuvent évoluer sans aucune manifestation permettant de poser le diagnostic de macrogénitosomie précoce. Bailey et Jeliffe, étudiant 60 tumeurs de la région pinéale, notent que, sur 20 cas survenus avant la puberté, seulement dans 7 cas il s'agissait d'un syndrome de Pellizzi.

Les constatations anatomo-cliniques de Globus et Silbert, qui, sur 7 cas de pinéalomes, n'ont *jamais* observé un syndrome clinique méritant le qualificatif de macrogénitosomie précoce, soulignent de façon nette l'absence de rapports étroits entre l'épiphyse et tout syndrome de prématurité somato-sexuelle.

Étudiant 113 tumeurs de la région pinéale, Haldemann nota seulement, dans 16 cas, un syndrome clinique de macrogénitosomie précoce. Mais tous ces cas n'étaient pas en relation étroite avec une *tumeur pinéale*. Tout au contraire,

l'étude microscopique a montré qu'il s'agissait de tératomes, de sarcomes ou angio-sarcomes de la région épiphysaire. Pas un seul pinéalome net ne s'était accompagné du syndrome de Pellizzi.

Un important nombre de syndromes de Pellizzi furent observés au cours de tumeurs endocraniennes siégeant *loin de l'épiphyse*, et détruisant uniquement des formations neuro-végétatives.

En effet, dans le cas de Bailey et Horrax, le syndrome de macrogénitosomie précoce était en rapport avec un astrocytome du IIIe ventricule. Dans les cas de syndrome de Pellizzi étudiés par Schmalz ou par Wieland, on trouva également des tumeurs du IIIe ventricule. Dans un cas étudié par J. Lhermitte, Heuyer et Mlle C. Vogt, on a trouvé un épendymogliome des tubercules mamillaires et de la région infundibulaire. Mêmes constatations dans le cas étudié par D. Russel et Le Marquant, par Lesné et Maillet, ou par Visker et Didswell, dont le garçonnet a succombé par suite d'un astrocytome ayant détruit les tubercules mamillaires et le tuber cinereum.

Il résulte donc, des constatations que nous venons d'analyser, que le syndrome de Pellizzi peut être causé par des tumeurs autres que des pinéalomes ; que ces syndromes peuvent manquer totalement au cours des pinéalomes, et enfin que des tumeurs strictement limitées à des formations nerveuses végétatives s'accompagnent de syndromes typiques de Pellizzi.

A l'hypothèse assez séduisante de K. Krabbe, selon laquelle les pinéalomes, considérés actuellement comme de tumeurs tératoïdes de l'épiphyse, capables de fabriquer et déverser d'importantes quantités d'hormones gonadotropes, expliquant la prématurité somatique et sexuelle du type de Pellizzi, il paraît plus légitime d'opposer la conception réaliste de J. Lhermitte, selon lequel seule l'atteinte des centres végétatifs méso-diencéphaliques, directement ou par l'intermédiaire de l'hydrocéphalie (qui ne manque pour ainsi dire jamais au cours des tumeurs du IIIe ventricule), doit être tenue comme responsable de la macrogénitosomie précoce.

II. **Au cours de processus inflammatoires encéphalitiques.** — Sans entrer dans des discussions trop détaillées, il nous suffira de rappeler que des syndromes de type Pellizzi furent signalés à la suite de l'encéphalite post-morbilleuse (Bœnheim, Fr.-R. Ford et Guild), au cours d'une méningite tuberculeuse (Poos), ou bien au cours de méningites et méningo-encéphalites non déterminées (A. Thomas et Schaeffer, Kwint, Schlesinger).

Mais la plupart des cas de syndromes de Pellizzi de nature infectieuse sont ceux qui reconnaissent comme étiologie indubitable l'encéphalite épidémique du type Cruchet-von Economo. C'est dans cette catégorie que rentrent les observations relatées par Stern, Walshe, Urechia et Groza, Marinesco et Buttu, Parhon et Tomorug, Radovici et Schachter, R. Ford et Guild, Cuatrecasas, Oscana et Vita, J. Lhermitte et autres.

La nature lésionnelle végétative de ces cas n'est pas douteuse, car le processus encéphalitique ne lèse ni l'hypophyse et ni la glande pinéale. L'association assez fréquente de ces cas avec des troubles de la diurèse, du sommeil, du caractère et comportement social, avec des perversions sexuelles et des hallucinations même, est suffisante pour imposer la nature méso-diencéphalique du syndrome (J. Lhermitte, A. Radovici et M. Schachter).

Par conséquent, des infections ayant atteint des formations nerveuses végétatives méso-diencéphaliques sont très fréquemment à l'origine de syndromes ayant évolué en clinique sous l'aspect de la macrogénitosomie précoce.

III. **Au cours de malformations congénitales des centres nerveux supérieurs.** — Dans cette catégorie rentrent les cas de syndrome de Pellizzi associés à une hydrocéphalie interne congénitale relatés par S. Borghi, Gareiso et Maratha, E. Moniz et Lima, de même que celui de notre maître, M. le professeur L. Cornil (en collaboration avec Hennequin, Kissel et Simonin), où le malade avait présenté ensemble avec son syndrome de Pellizzi un hémitremblement statique droit.

Enfin, y entrent les quelques cas de macrogénitosomie précoce, déterminés par des malformations cérébrales graves. C'est le cas du malade de K. Krabbe, qui a présenté, en plus d'un gliome des tubercules mamillaires, une sclérose tubéreuse, et celui publié par le professeur L. Cornil avec Kissel, où le syndrome de Pellizzi s'était associé à un mongolisme et à des adénomes sébacés du visage, imposant

le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville-Brissaud.

IV. **La macrogénitosomie hérédo-familiale.** — Signalons enfin que, dans quelques cas, rares il est vrai, le syndrome de Pellizzi a été observé chez plusieurs membres de la même famille (Zondek, Orel, Bauer, Rush, Bilderbak, Slocum et Roger). Il n'a pas été démontré d'atteinte pinéale dans tous ces cas.

De l'ensemble des faits exposés et groupés dans les quatre sections sus-mentionnées, il nous paraît que la conclusion qui se dégage est la suivante : rien ne permet actuellement d'attribuer à la glande épiphysaire le syndrome qui, en clinique humaine, se traduit sous l'aspect connu de macrogénitosomie précoce. Aucun document anatomique humain n'a été apporté démontrant de façon rigoureuse et satisfaisante que seule une atteinte épiphysaire était responsable du syndrome de Pellizzi. Par contre, un faisceau impressionnant de faits justifie de voir, dans une atteinte méso-diencéphalique, avec ou sans hydrocéphalie ventriculaire concomitante, la raison suffisante et nécessaire pour l'apparition d'une prématurition somatique et sexuelle du type de la macrogénitosomie précoce.

Bibliographie.

L. CORNIL, HENNEQUIN, KISSEL et SIMONIN, Macrogénitosomie précoce, hydrocéphalie et hémitremblement (*Revue neurol.*, 1930, nº 1).

L. CORNIL et KISSEL, Macrogénitosomie précoce, arriération mongol., adénomes sébacés (*Revue neurol.* 1930, nº 1).

CUATRECASAS, OCANA et VITA, Contr. clin. a la infl. del diencefalo sobre el trofismo sexual (*Boletin del Inst. Psiq. Rosario*, Ano II, 1938, nº 22).

N.-A. EINHORN et ROWNTREE, Exp. phases of the pineal problem (*Endocrinology*, vol. XXIV, 1939, Febr.).

FR. FORD et GUILD, Precocious puberty following measles encephalomyelitis and epid. enc. (*Bulletin of the John Hopk. Hospital*, 1937, 60, 192).

P. GABRIEL, Les pinéalomes (*Thèse Paris*, 1936).

J.-H. GLOBUS, Pinealoma with supratentorial ext. and manif. of disrupted temperature regul. (*Libman Anniversary*, octobre 1932, vol. II, 491-505).

E. GINZBOURG, Développement sexuel prématuré (*Revue française d'endocrinologie*, octobre 1935, 372-385).

K. KRABBE, Quelques considérations sur la glande pinéale et le complexus épithal. épiph. (*Revue neurologique*, décembre 1938, 596).

J. VON KUP, Fruhzeitiges Altern als Folge einer Epiphysencyste (*Frankfurter Z. Pathol.* 1935).

LESNÉ et MAILLET, Un cas de macrogénitosomie précoce (*Bull. Soc. péd., Paris*, 1939, 17 janvier).

J. LHERMITTE, Macrogénitosomie précoce, hallucinations et narcolepsie dans un cas d'enc. épid. (*Revue neurol.*, 6 janvier 1938, 65).

J. LHERMITTE, Étude clinique et anatomique de la macrogénitosomie précoce (*Bull. Soc. péd. de Paris*, décembre 1938, 761-774).

R. MONNIER-VINARD et Mme ROUDINESCO, A propos d'un cas de macrogénitosomie précoce (*Bull. Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 27 janvier 1939).

C.-I. PARHON, ST.-M. MILCO et ORBESTEANO (*Bull. Section d'Endocrinol.*, février 1938, nº 2).

C.-I. PARHON, L'épiphyse au point de vue endocrinologique (*Bull. et Mém. Section d'Endocrinol.*, nos 7 et 8, 1938, 349).

A. RADOVICI et M. SCHACHTER, Les syndromes pseudo-hypophysaire et pseudo-épiphysaire post-encéphalitiques (*Arquivos Brasil. de Neur. et Psiquiatria*, nº 1, 1936).

G. ROUSSY et M. MOSINGER, Les corrélations épiphyso-hypothal. Le système neuro-endocrinien du cerveau (*Annales d'anat.-pathol.*, 1938, nº 8, 847).

C.-I. URECHIA et GROZA, Un cas de syndrome épiphysaire (*Bull. Société méd. hôp. Paris*, 1931, 652).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Action du chlorate de potasse sur la poliomyélite antérieure aiguë.

Dans un important mémoire, M. ARTHUS, CH. CONTAT, C. SPYCHER et D. DEBAT (*Annales de thérapie biologique*, mai 1939) montrent l'activité particulière du chlorate de potasse sur l'évolution de la poliomyélite antérieure aiguë.

Au cours d'une épidémie grave de cette affection, sévissant dans les cantons de Vaud et de Fribourg (1936-1937), Ch. Contat remarqua que, chez des enfants qui présentaient des phénomènes d'angine au début de la maladie, le chlorate de potasse administré par voie buccale (en même temps qu'on pratiquait la sérothérapie classique) agissait rapidement sur la température et arrêtait, en quelques heures, les processus paralytiques.

Cette amélioration n'était pas l'effet du hasard.

Au cours de 19 cas, Contat avait utilisé systématiquement le chlorate de potasse pour compléter l'action sérothérapique, mais, en raison des faits, il n'usa plus que du chlorate de potasse au cours de 16 autres cas.

En même temps, il précisait les conditions dans lesquelles le médicament doit être administré, pour en obtenir le meilleur effet : 8 à 10 centigrammes par kilo de poids et par jour, divisés en douze fractions égales, données très exactement de deux heures en deux heures.

Les malades reviennent généralement à une température normale en moins de trente-six heures;

parallèlement, une régression des symptômes poliomyélitiques (algies, tremblements, parésies) se produit. Par mesure de prudence, le traitement est prolongé quarante-huit heures après le retour de la température à la normale.

L'épidémie de 1936-1937 fut particulièrement meurtrière, cependant on ne compta aucun décès parmi les 35 malades ainsi traités.

L'expérimentation physiologique complète les indications de la clinique. Sous la direction du professeur M. Arthus, on procéda à des séries d'essais sur le singe (*Macacus rhesus*).

Chez les singes infectés par voie intracérébrale (injection d'une suspension de moelle poliomyélitique), on constate :

Chez les animaux non traités : un envahissement rapide par les paralysies ; la mort survient entre le sixième et le huitième jour.

Chez les animaux traités : immédiatement après l'injection infectante ou quarante-huit heures après cette injection au chlorate de potasse, la conservation d'un état général normal, sans accident d'aucune sorte, tant au cours du traitement qu'après sa suppression.

De nouvelles recherches sont en cours sur la neutralisation du virus poliomyélitique *in vitro* par le chlorate de potasse et sur les possibilités de l'immunisation préventive du singe par le virus ainsi transformé.

Il s'agit là d'une méthode fort intéressante et qui permet de réels espoirs. Mais les auteurs eux-mêmes jugent toute conclusion encore prématurée et pensent que de nouveaux essais sont encore nécessaires avant que cette méthode, qui a le mérite d'être absolument inoffensive, prenne place dans notre arsenal thérapeutique.

J. L.

Myélome de l'humérus.

La difficulté du diagnostic de myélome conduit souvent, malgré ses dangers, à la biopsie.

RAYMOND DIEULAFÉ observe un malade chez lequel cette biopsie ne semble pas avoir comporté d'inconvénients majeurs (*Journal de médecine de Bordeaux*, 29 avril 1939, p. 405-410).

Il s'agit d'une fracture pathologique de l'humérus par choc en retour de fusil. Une radiographie montre une image lacunaire de la diaphyse avec des cloisonnements et une corticale très amincie par endroits. La fracture ne présente, quatre mois après l'accident, aucune ébauche de consolidation, ni périphérique, ni centrale.

On hésite entre tumeur maligne d'origine centro-osseuse et ostéite fibrokystique localisée, une corticale très amincie ayant pu être déchirée par le traumatisme.

Par ailleurs, il n'existe ni albumosurie, ni lésions du squelette à distance, ni modifications de la formule sanguine, comme souvent dans les myélomes.

Une biopsie montre un os très fragile avec débris d'aspect fongueux. On en profite pour placer dans la cavité deux greffons tibiaux.

Le laboratoire ayant répondu « sarcome myéloblastique », on pratique immédiatement un traitement radiothérapique.

Deux mois plus tard, la consolidation complète est obtenue, le greffon est peu à peu complètement assimilé par l'os. D'autre part, l'os s'est condensé dans toute la partie malade, la lésion est devenue méconnaissable.

Dieulafé rappelle la difficulté du diagnostic radiographique des myélomes, les signes habituels de malignité manquant fréquemment. On hésite souvent avec l'ostéomyélite, la syphilis, l'ostéite fibrokystique, le Paget. Le laboratoire donne parfois seulement de l'albumosurie, une anémie spéciale avec formule blanche spéciale, des troubles de la moelle osseuse, de la protéinémie.

Le dernier mot reste donc souvent à l'examen anatomique, qui permet d'éliminer certains cancers primitifs et secondaires, et de préciser le type histologique du myélome.

Le traitement est, de l'avis de tous, la radiothérapie, la guérison pouvant se maintenir pendant des années. A signaler que les récidives sont très fréquentes et beaucoup plus résistantes aux rayons.

ÉT. BERNARD.

Volumineux chondrome de l'extrémité supérieure du tibia.

Les chondromes sont certainement les plus curieuses tumeurs des os de par leur évolution souvent si bizarre.

PEYCELON et HUTINEL présentent une pièce opératoire de chondrome de l'extrémité supérieure du tibia qui a évolué lentement pendant trente-trois ans (*Lyon chirurgical*, janvier-février 1939, p. 125).

Le malade, âgé de cinquante-trois ans, ne présente aucun trouble, aucun signe de dissémination locale ou générale, et n'est gêné que par le poids et le volume de la tumeur. (Le mollet malade a $0^{m},60$ de circonférence pour 28 du côté sain.)

La radiographie montre une volumineuse tumeur, d'aspect madréporique, à arborisations calcifiées multiples et irrégulières implantées à la face postérieure de l'extrémité supérieure du tibia.

Il n'existe ailleurs aucune autre malformation de même nature, ni aucune exostose ostéogénique.

Le traitement a été l'amputation de cuisse au tiers moyen.

Tavernier remarque la difficulté du pronostic des chondromes. Certains d'entre eux sont d'abord des tumeurs bénignes apparues sur l'emplacement d'une exostose ostéogénique.

Beaucoup plus tard, ces tumeurs dégénèrent, deviennent malignes, augmentent rapidement de volume et deviennent douloureuses. Elles sont alors fatalement mortelles par métastases pulmonaires, qu'on les opère ou non.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES MÉDICALES DES REINS EN 1939 (1)

PAR

Fr. RATHERY et M. DÉROT

Les ouvrages d'ensemble pour cette année sont : le volume consacré aux reins dans l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, volume publié sous la direction de notre regretté ami, le professeur Prosper Merklen, et le volume consacré à la physiologie des reins (professeur Rathery) dans le *Traité de physiologie*.

Aux Pays-Bas, Heidenhain consacre un volume à la *Morphologie synthétique du rein de l'homme*.

Parmi les revues générales, citons, en France, celle de Pasteur-Vallery-Radot et Delafontaine dans *Le Monde médical*, et à l'étranger celles de Von Hoesslin et de Mac Cann. Enfin, plusieurs congrès ont abordé la pathologie rénale : Congrès international de physiologie de Zurich, Congrès international de chirurgie de Bruxelles, Congrès français de médecine de Marseille, Congrès de l'insuffisance rénale (Évian) et de la diurèse (Vittel).

I. — ANATOMIE — PHYSIOLOGIE

Lœper et Soulié insistent sur la pyramide du rein dont les altérations semblent avoir un rôle dans certaines rétentions rénales au cours des néphrites.

Deroudille montre que le nodule blanc observé sur certains reins scléreux est une sclérose pseudotumorale et non le fibrome classiquement admis.

Le problème de la sécrétion rénale fait l'objet de nombreuses discussions. La théorie régnante, de Cushny-Rheberg, brillamment défendue par de nombreux auteurs, dont Govaerts et Ambard, est l'objet d'incessantes retouches, comme le montre le rapport de Richards et de Brandt-Rheberg, qui n'hésite pas à envisager un facteur sécrétoire, non seulement pour les composés iodés et le rouge de phénol (Goldring, Landis), mais peut-être aussi pour la créatinine, dont l'élimination est parfois supérieure à celle que peut expliquer la filtration-réabsorption, comme le montre la comparaison avec l'inuline clearance et l'élimination du xylose (Shannon). Brandt-Rheberg s'efforce de définir les substances à seuil : ce seraient celles qui seraient réabsorbées de façon active. L'auteur se trouve ainsi conduit à songer à l'acide urique, ce qui lui paraît *absurde*, car on ne conçoit pas, dit-il, que le rein travaille pour empêcher l'élimination d'un déchet.

Eggleton étudie les facteurs influençant la consommation en oxygène du rein et Brull souligne ce qu'a de paradoxale la forte consommation en O^2 du rein si l'on fait de celui-ci un ultra-filtre passif.

Ces rapports de la diurèse et des phénomènes d'oxydation sont encore étudiés par Sarre, qui note une élévation de la tension en O^2 du rein dans les néphrites aiguës, par Kempner, qui voit dans une pression rénale oxygénée diminuée un facteur d'acidose urémique, et par Meyer, qui contredit cette dernière assertion.

Léon Binet, d'autre part, note dans la néphrite uranique une diminution de la respiration tissulaire, une baisse du glutathion des tissus, une chute du CO^2 du plasma.

Les phénomènes histologiques accompagnant la sécrétion rénale sont étudiées par H. Bénard et F.-P. Merklen, qui décrivent les modifications fonctionnelles et anatomiques glomérulaires et tubulaires accompagnant une polyurie légère, ou intense et répétée.

Mais le rein n'est qu'un des facteurs de la diurèse, dans laquelle interviennent des facteurs tissulaires dont Mauriac montre la dépendance vis-à-vis des humeurs. Fiessinger souligne la rapidité de la traversée digestive de l'eau, le rôle de barrage du foie et la nécessité pour l'eau de devenir autogène avant de pouvoir être éliminée. Ce problème de l'eau « autogénisée » sera peut-être élucidé par une meilleure connaissance de l'eau lourde et de l'eau liée dont Nicloux vient d'établir l'existence chez les mammifères.

La sécrétion de l'eau dépend encore du facteur circulatoire étudié par Laubry et par Govaerts, qui attribue à un certain degré d'hydrémie et de vaso-dilatation splanchnique ou rénale l'augmentation de débit cardiaque provoquée par l'ingestion d'eau. Elle est aussi réglée par les endocrines et le système nerveux. Parmi les premières interviennent l'hypophyse, qui freine la diurèse suivant un mécanisme étudié par Brull et par Dalous ; la thyroïde, qui augmente la diurèse peut-être en agissant sur la chlorémie (Decourt), et la cortico-surrénale, qui accentue la diurèse (Endo Niro) en agissant sans doute sur les éléments minéraux (Brull, Margitay-Becht et Gämöri, Cutler, Thorn). L'action des autres glandes est moins bien établie ; toutefois, les

(1) Cet article ne comporte pas de bibliographie. Nous demandons que l'on excuse nos collaborateurs qui ont, l'un et l'autre, rejoint les armées au début de septembre.

hormones sexuelles auraient sur les électrolytes une action analogue aux hormones corticales (Thorn), le rôle du pancréas interne est douteux (Patiño-Meyer). A la diurèse ne se bornent pas les interactions endocrino-rénales (Daniel) ; le rôle lithogène des parathyroïdes est rappelé par Pappenheimer, par Peregrino et par Gold, tandis que Gonzalez, chez le crapaud, établit le rôle de l'hypophyse dans la production des hypertrophies compensatrices.

Les éléments nerveux intervenant dans la diurèse (Cornil et Malméjac) sont : le quatrième ventricule, la région infundibulo-tubérienne, les nerfs périphériques : ceux-ci semblent avoir surtout une action vaso-motrice, un système nerveux régulateur autonome étant toutefois concevable. L'énervation totale du rein (Dambien, Rodriguès) provoque une vaso-dilatation intense, elle supprime l'albuminurie orthostatique expérimentale (Hamburger), elle modifie les actions pharmacodynamiques (Bariéty). Fait curieux, l'énervation unilatérale agit sur le rein adelphe (Grabfield). L'excitation des splanchniques peut provoquer des lésions du rein (Hamburger).

Un problème également complexe est celui du rythme nycthéméral de la diurèse, problème abordé par Gerritzen et Mainzer, et dans lequel intervient sans doute ce fonctionnement rythmique des différents organes et notamment du foie.

Nous avons dit que la plupart des discussions physiologiques gravite autour de la théorie de Cushing. Une nouvelle théorie est proposée par Bouinevitch, qui admet un processus de sécrétion de l'eau et du sel par les tubes, de sécrétion de l'urée par les glomérules, complété par une réabsorption de l'eau et du sel par les *glomérules*, le liquide tubulaire subissant des mouvements de flux et de reflux.

II. — DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

L'insuffisance rénale peut être latente (Ambard) lorsque l'hyperfonctionnement du rein la compense. Elle peut réciproquement être due à l'oligurie habituelle (Castaigne, Cottet) gênant l'action d'un rein sensiblement normal.

Elle peut surtout procéder de diverses modalités. Govaerts distingue les néphropathies toxiques avec lésion tubulaire qui ne gêne pas la diffusion de l'urée et de la créatinine concentrées cependant à un taux assez bas ; les néphropathies hydropigènes avec hyperperméabilité glomérulaire, les néphropathies glomérulaires avec réduction du filtrat. Castaigne oppose l'insuffisance rénale pure avec baisse du pouvoir de concentration du rein pour l'urée et les insuffisances rénales complexes avec oligurie, hypertension, etc.

Ce dernier auteur classe, en fonction de cette conception, les *épreuves fonctionnelles* en deux groupes : celles qui établissent l'insuffisance rénale : concentration maxima ou, à défaut, densimétrie des urines fractionnées, bleu, P. S. P., peut-être ferrocyanure ; celles qui mesurent la souplesse du rein : épreuves de diurèse, bleu. Porge retient d'une étude critique trois épreuves ; la concentration de Volhard, la P. S. P., le dosage d'urée et s'accorde sur ce point avec Don. Comparant ensuite la constante d'Ambard et celle de Van Slyke, il considère cette dernière épreuve comme plus souple que la première ; cette comparaison des diverses épreuves fait l'objet d'une série de travaux. Padilla est très sévère pour la constante d'Ambard, à laquelle il préfère celle de Van Slyke. Raimoldi trouve la P. S. P. et l'uræa clearance plus sensibles que la constante d'Ambard, à laquelle Chevassu demeure fidèle.

Van Slyke pense établir que son épreuve est parallèle au courant sanguin du rein, alors que Cuizza lui attribue une valeur comme test hépatique.

Beretervide, Iversen, Seringe, Bing obtiennent des résultats satisfaisants avec la creatinine clearance selon Rheberg, ce qui peut paraître surprenant, car cette épreuve repose sur une théorie non démontrée, et sur des méthodes de dosage essentiellement imprécises (dosage de la créatinine).

On comprend mieux les éloges dont sont l'objet (Paillard, Castaigne et Cottet) les épreuves empiriques et simples de densimétrie et de diurèse provoquées, faites suivant les diverses techniques de Cottet, de Volhard, de Daniel, de Castaigne.

Les facteurs réglant la densité sont étudiés par Weiser et par Lipp.

Enger s'attache à mesurer la capacité d'absorption en O^2 (Vacatsauerstoffbestimmung) de l'urine, qui s'abaisse dans les néphrites et s'élève dans la néphrose probablement en raison d'un défaut d'oxydation. Cette épreuve rappelle les recherches concernant la dyscarbonurie désoxydative.

Au total, un seul point réunit tous les suffrages ; la nécessité de ne pas faire une seule épreuve pour apprécier l'insuffisance du rein et sa souplesse fonctionnelle. On oublie peut-être un peu trop les travaux français, l'épreuve dite de Volhard dérive de l'épreuve de diurèse provoquée d'Albarran et de Vaquez et Cottet. Beaucoup de ceux qui critiquent la constante d'Ambard la recherchent mal et il ne semble pas que l'uræa clearance de Van Slyke donne dans la pratique des résultats supérieurs à la constante uréo-sécrétoire. Les deux méthodes appellent également des critiques.

III. — SYNDROMES HUMORAUX

Composés azotés.

Protidémie. — Stanbury montre que, chez l'animal, on peut remplacer tout le sérum par une suspension de gomme arabique sans provoquer de troubles. En une semaine, la composition normale se rétablit. Rubegni étudie l'effet des saignées répétées, Bing rapporte quelques cas d'hyperprotidémie ; Hoske passe en revue les causes d'hypoprotidémie.

Urée. — Lobo-Lete remplace pour le dosage l'uréomètre d'Yvon par un dilatomètre qu'il décrit. Cole dose l'urée urinaire par une méthode à l'uréase.

Castaigne, Bergouignan, Mathieu de Fossey et Terrial, Chauvin, montrent qu'un taux d'urée doit toujours être interprété en tenant compte du rein et des facteurs extrarénaux, surtout s'il s'agit d'azotémie moyenne.

Azote résiduel. — Nonnenbruch, qui en étudie la composition, en montre, après beaucoup d'autres, la valeur clinique.

Polypeptides. — Les résultats sont assez contradictoires. Cristol critique la méthode de dosage de Goiffon. Slatineanu mesure l'hyperpolypeptidorrachie et l'hyperpolypeptidémie dans la pellagre et le typhus exanthématique. Lœwy trouve une hausse de l'amino-acidémie après ligature du cholédoque. Bentz constate que des albumines animales ou végétales élèvent pareillement l'amino-acidémie, alors que ce sont surtout les albumines végétales qui élèvent la polypeptidémie aussi bien chez les hépatiques que chez les sujets normaux. P.-E. Martin ne croit pas à la toxicité des polypeptides, dont la hausse est le témoin des troubles qu'elle ne crée pas ; par contre, Monier attribue à cette cause les convulsions urémiques. Au Congrès de Vittel, Rathery, Paschoud, Fontaine, Fiessinger, sont tombés d'accord pour dire que le dosage des polypeptides était décevant.

Créatine et créatinine. — La créatinurie apparaît, selon Gaultier, dans deux cas : organisme saturé, troubles métaboliques intéressant le muscle et le foie (Fiessinger, Gaultier, Reuter).

La phosphocréatine peut apparaître dans le sang des urémiques (Abdon).

La hausse de la créatininémie est un bon test d'insuffisance rénale (Turkel, Richter).

Après les interventions il y a hausse des corps réatiniques portant plus sur la créatine que sur la créatinine.

Acide urique. — Dans les néphrites, le taux d'uricurie serait peu abaissé ; l'uricémie ne s'élèverait pas avant le taux d'urée et l'acid uric clearance serait généralement normal (Brochner-Mortensen). Ces résultats nous surprennent. Nous avons vu maintes fois dans les néphrites chroniques l'uricémie s'élever avant l'azotémie uréique. Piery obtient une hyperuricémie expérimentale chez le poulet nourri de viande.

Ammoniaque. — La sécrétion ammoniacale du rein mesurerait l'activité tubulaire (Briggs).

Indoxyle. — Pour Gavrila, l'indoxylémie s'élève habituellement quand l'urée dépasse un gramme. Mogg observe une indoxylurie élevée dans la scarlatine. Schlierbach décrit une épreuve d'indoxylurie provoquée. Van den Borne attribue à une combinaison indoxylique une fluorescence bleue de certaines urines exposées aux ultra-violets.

Pigments. — Sato décrit des méthodes de dosage de l'urochrome, de l'urobiline, de l'uroérythrine et de la coproporphyrine.

Rangier et de Traverse distinguent les porphyrines et les pigments dérivés de l'urochrome. Ces derniers paraissent être des polymères plus ou moins élevés de l'indirubine. Rathery, Rangier et de Traverse ont montré que, dans certaines urines de néphrites chroniques graves, la coloration pâle et rosée était due à la présence d'urochromogène que le rein est incapable de transformer en urochrome.

Casanove et Malaguti, Vanotti, Thomas consacrent d'importantes études d'ensemble aux porphyrinuries dont des observations sont rapportées par Baumelt, Vigliani (saturnisme), Rimington (sulfanilamide), von den Bergh (idiopathique), Dérot et de Traverse (cholécystite).

Boulin et Justin-Besançon étudient les effets de la vitamine PP, qui semble plus active vis-à-vis de l'uroporphyrinurie que de la coproporphyrinurie.

Ultrafiltrats. — Florence et Rathery tirent des renseignements pronostiques de la spectrographie en ultra-violet de l'ultrafiltrat sanguin. Ce procédé est une méthode indirecte d'appréciation de l'indosé azoté.

Équilibre acido-basique.

Pour Polonowski, le rein a trois moyens de lutter contre l'acidose : élimination d'acides non neutralisés, élimination d'acides non saturés, fonction ammoniacale comprenant l'ammoniogenèse et l'élimination d'ammoniaque. Dans les néphrites, l'acidose ne serait pas sous la dépendance d'un défaut de formation d'ammoniaque.

Électrolytes.

Hypochlorémie. — Au point de vue étiologique, Moch distingue parmi les hypochlorémie

médicales deux grandes classes de faits : les hypochlorémies par déchloruration ; les hypochlorémies par trouble de répartition que réunissent des cas mixtes et que seule l'étude des bilans permet de distinguer.

Les hypochlorémies par déchloruration comprennent les hypochlorémies par sténose ou spasme pylorique, les hypochlorémies des diarrhéiques, de l'hypersudation, des ascitiques ponctionnés, du diabète, de la maladie d'Addison. Les hypochlorémies sans déchloruration comprennent celles des néphrites et de la pneumonie.

Plusieurs de ces faits sont l'objet d'études particulières. Girault, Poinso, Brahic, Polonowski étudient les hypochlorémies des tuberculeux qui seraient surtout nettes dans les cas évolutifs et qui, selon Polonowski, sont dues à une fixation de chlore dans le poumon lésé. C'est à une pathogénie analogue que ressortit pour Carrière l'hypochlorémie des pneumopathies aiguës.

Perrin signale une hypochlorémie chez les rhumatisants chroniques ; Aubert chez les cancéreux irradiés ; Vigne dans une tuberculose verruqueuse et un psoriasis.

Michon a observé un cas d'hypochlorémie non réductible dans une intoxication phallinique.

Des nombreuses études concernant les hypochlorémies digestives, retenons le cas de Worms, où la réserve alcaline s'est élevée à 148 volumes, et le cas de Moschinski, qui s'accompagne de tétanie. Au point de vue biologique, Fontaine constate dans l'azotémie chloroprive d'origine occlusive une déviation du métabolisme purique libérant une aminopurine au lieu d'une base xanthique.

Falconer oppose les obstructions pyloroduodénales, où il y a alcalose, azotémie, hypochlorémie, déshydratation et les obstructions grêles ou coliques, où il y a azotémie, déshydratation avec peu de modifications du chlore et de la réserve alcaline. Gömöri note une acidose organique après occlusion pylorique.

Au point de vue pathogénique, Schneiderbaur considère l'hypochlorémie d'ailleurs inconstante des gastro-entérites comme une conséquence de l'autolyse tissulaire, tandis que Lambret met en évidence une chloropexie autour de la striction intestinale dans les hypochlorémies de ce type.

Comme le montre Rathery, ce rôle du rein en tant que facteur d'hypochlorémie ne doit d'ailleurs pas être négligé, soit qu'il excrète trop facilement les chlorures (Addison, diabète, tuberculose et, suivant Meyer-Heine, certaines néphrites aiguës, certaines amyloses), soit qu'il agisse de manière plus complexe en retentissant sur l'organisme.

Au point de vue chirurgical, l'hypochlorémie post-opératoire, peut, selon Bourde, dériver de trois causes : insuffisance d'apport, perte par les vomissements, déperdition endogène, dues aux besoins accrus de l'organisme.

Cette hypochlorémie n'est d'ailleurs ni très marquée ni très constante (Bigwood), il semble qu'on ait exagéré son importance (Bourde) et qu'il ne faille pas lui attribuer les signes majeurs des grands syndromes où elle intervient.

L'acte opératoire s'accompagne d'azotémie, d'hyperpolypeptidémie, d'hyperglycémie, de modifications acido-basiques (Santucci) ; de modifications de la conductivité électriques, indépendantes de la chlorémie (Rimattei). Pour Duval, il y a une sidération rénale temporaire avec baisse de sécrétion. Pour Decker, il y a oligurie sans baisse de concentration ; dans tous les cas, il y a des phénomènes humoraux complexes dont l'hypochlorémie n'est qu'un élément.

Cette hypochlorémie traumatique est à situer parmi les hypochlorémies par déplacement.

Conradt (cité par Bigwood) a montré, chez les blessés, un enrichissement en chlore et en eau des tissus lésés, contrastant avec un appauvrissement des tissus sains en ces éléments. Lambret attribue ce phénomène à l'exhémie plasmatique.

Les rapports entre l'hypochlorémie et les phénomènes l'accompagnant sont très discutés. Pour Ambard, la déshydratation est due non à l'appauvrissement en chlore, mais à l'appauvrissement en sodium qui est le fait capital. Ce rôle important de la carence en sodium est confirmé par Addarii, qui dissocie expérimentalement la carence en chlore, en sodium et en eau, et observe des signes cliniques nets seulement quand manque le sodium.

Pour Mach, cette déshydratation est tantôt un phénomène concomitant, tantôt une conséquence du maintien nécessaire de l'équilibre osmotique troublé par la déchloruration primitive.

L'azotémie dite chloroprive est diversement interprétée. Pour Mach, elle est due à la déshydratation et au bouleversement organique. Rathery souligne le rôle du rein : l'azotémie chloroprive est une azotémie rénale due tantôt à des lésions réparables (azotémies curables), tantôt à des lésions définitives (azotémies irréductibles).

Ces vues sont en accord avec les constatations de Giafferi, de Romeo et surtout de Rohland, qui constate chez des vomisseurs des lésions rappelant la néphrose mercurielle. Perez-Astro admet tantôt une lésion rénale, tantôt une autolyse. Enfin, Falkensammer apporte un curieux cas où une sténose iléale chez un diabétique provoqua une lésion rénale extériorisée par une azotémie et une forte hyperglycémie sans glycosurie.

Une recherche connexe de l'hypochlorémie reste à signaler : Binet étudie l'appauvrissement

en NaCl du sang perfusant un estomac. Nous renvoyons, pour l'ensemble de la question des hypochlorémies, aux rapports et communications au congrès de Marseille.

Rétention chlorurée. — Pour Castaigne, les œdèmes qui s'accompagnent toujours de rétention chlorurée ne sont pas toujours dus à celle-ci.

Potassium. — Chez les lithiasiques, le rein malade élimine proportionnellement plus de potassium et moins de sodium (Siedek). Castaigne et Chaumerliac notent chez les cirrhotiques une élimination isotonique de potassium et de chlore avec rétention relative de sodium qui serait due à un changement dans la charge électrique de la membrane des hématies.

Ambard insiste sur l'intérêt qu'il y aurait à fournir du potassium plutôt que du sodium aux acidosiques.

Calcium. — Les phénomènes d'excitation des urémiques dépendraient d'une substance ayant une action antagoniste du calcium ionisé (Mason).

Éléments divers.

Glucides. — La glycémie libre est rarement élevée dans les néphrites, la glycémie protidique s'élève après l'azotémie et aggrave le pronostic (Rathery).

Cinélyse. — Une technique nouvelle permet à Villaret et Justin-Besançon de constater, dans les néphrites, un allongement du temps d'hémolyse.

IV. — LES SYNDROMES CLINIQUES

Albuminurie.

Les albumines urinaires dont Florence étudie la composition sont parfois à distinguer de l'albumine de Mörner étudiée par Hanns.

Le taux de l'albuminurie chez un même sujet varie comme la clearance pour la créatinine et dépendrait de la circulation rénale.

Après effort, l'albuminurie est d'autant plus fréquente que la fatigue est plus marquée. Pour Dieti, l'albuminurie orthostatique n'est qu'un élément d'une véritable maladie orthostatique. Boudin décrit une albuminurie orthostatique matutinale mal expliquée.

Hypertension.

Tout le monde peut être d'accord avec Fahr, Munk et Emerson, lorsqu'ils répètent que l'hypertension est un symptôme à interpréter, mais tout le monde peut être d'accord avec Wertheimer lorsqu'il souligne les difficultés d'interprétation.

Au point de vue étiologique, les néphrites chroniques et aiguës (Debré) ont un rôle non discuté, notamment dans l'hypertension gravidique (Sieckmann), encore que la lésion rénale puisse être la conséquence de l'hypertension (Langeron). A côté d'elles, prennent place les lésions surrénales ; adénome, dont Bensis, Rimbaud, Oppelmans apportent chacun un cas ; tuberculose (observation de Demol) ; pour Seligsohn, 80 p. 100 des hypertensions essentielles auraient une hyperplasie corticale.

L'hypophyse, origine *certaine* de l'hypertension du syndrome de Cushing, a, en dehors de ce cas, un rôle difficile à préciser. Si Seligsohn estime que 68 p. 100 des hypertensions essentielles s'accompagnent de basophilisme, ni Van Bogaert ni Bergfeld n'estiment confirmées les recherches de Kylin sur l'hypersécrétion de Prolan et de Jores sur l'hypersécrétion d'hormone corticotrope chez les hypertendus.

La thyroïde a un rôle plus aléatoire, bien que Georgopoulos et Rasmussen signalent, dans certains cas, l'élévation du métabolisme basal. Le rôle de la région infundibulo-tubérienne est défendu par Zimmermann et par Kisthinios.

Bien des cas demeurent cryptogénétiques et notamment les hypertensions malignes qu'étudient Ellis et Mayer. Des éclaircissements seront peut-être apportés par les recherches de Lœper sur la tyramine.

Au point de vue expérimental, les trois procédés permettant d'obtenir une hypertension expérimentale font l'objet d'études.

Le procédé de Hering-Heymans (section des nerfs frénateurs) est appliqué par Fontaine, qui montre qu'après splanchnectomie ou surrénalectomie les animaux demeurent hypertendus, mais que leur hypertension devient plus stable, et par Heymans, qui montre que l'action hypertensive est empêchée par la sympathectomie paravertébrale totale.

Le procédé au kaolin de Dixon-Heller est étudié par Giordano, qui constate une action très tardive chez les chiens à rein énervé, et par Löwenstein, qui rappelle que le sang des chiens devenus hypertendus est hypertenseur pour un autre chien.

Le procédé de Goldblatt (ischémie partielle) est très étudié. Goldblatt, lui-même, est arrivé à réaliser l'hypertension maligne. L'efficacité de ce procédé, le mécanisme humoral de l'hypertension ainsi produite, sont confirmés par Harrison, Houssay, Cerqua, Scott, Israël (*Thèse de Paris*); et sur le plan clinique, Leiter, Freemann, qui ont observé chez l'homme de curieux cas d' « hypertension de Goldblatt ».

Par ailleurs, Chiray et Justin-Besançon étudient l'action hypertensive des injections poussées dans la moelle osseuse.

Au point de vue clinique, mentionnons plusieurs observations d'hypertension avec signes cérébraux rappelant plus ou moins les tumeurs cérébrales : Meerseman, Riser, Rohmer, Mlle Condat.

Levrat montre la fréquence avec laquelle le signe du lacet est positif. Aubertin étudie les résultats de l'épreuve au nitrite d'amyle. Rivoir signale la possibilité d'hématuries révélatrices Ruhl attribue aux troubles de la circulation coronarienne joints à des besoins accrus en O^2 la défaillance cardiaque des hypertendus.

Au point de vue thérapeutique, mentionnons les travaux de Hassencamp et de Druschky sur les cures de fruits, de Martini sur le régime sans sel, de Schiffmann, de Steinlechner, de Tvaroh, sur la choline et ses dérivés.

Le problème le plus étudié est celui du traitement chirurgical, qui a été à l'ordre du jour du Congrès international de chirurgie (rapport de Wertheimer) et du congrès de Vittel.

Diverses techniques opératoires ont été employées :

Décapsulation : Michon.

Énervation du pédicule : Denk, Chabanier,

Splanchnectomie abdominale unilatérale gauche ou opération de Pende : Galata, Chabanier Pende, Paliard.

Splanchnectomie abdominale avec ablation des chaînes sympathiques lombaires : Davis, Denk, Page, Chabanier.

Splanchnectomie sus-diaphragmatique uni ou bilatérale (opération de Peet), avec ou sans ganglionectomie : Davis, Penfield, Peet.

Splanchnectomie avec sympathectomie lombaire et surrénalectomie partielle : Adson, Denk, Chasserini, Paliard, Leriche, Waltmann, Walters.

Résection des racines spinales antérieures de Page.

Sympathectomie abdominale de Bross.

Surrénalectomie unilatérale : Galata, Chabanier, Strombeck, Delannay.

Si l'on élimine la décapsulation, qui semble insuffisante, il ne semble pas que les résultats obtenus soient très différents les uns des autres.

A côté de cas désastreux assez rares et de cas heureux non moins rares prennent place la grande majorité des cas caractérisés par une chute tensionnelle transitoire et par une nette amélioration fonctionnelle. Fontaine fournit l'explication de ce paradoxe en montrant qu'après intervention certains réflexes hypertenseurs ne se produisent plus : le facteur stable persiste ; le facteur labile disparaît.

Le choix des cas à opérer est plus important que l'intervention elle-même. Il semble qu'il faille choisir des malades de moins de cinquante ans, sans artériosclérose ni insuffisance rénale, non améliorés par les traitements médicaux.

Il est utile, avant de décider l'opération, d'étudier les effets de l'infiltration splanchnique (Alexandre, Ciceri, Paliard). Mais il ne faut pas oublier que le traitement chirurgical est un traitement d'exception.

Syndromes divers.

Rétinite brightique. — Caractérisée par d'importantes lésions du segment précapillaire des artérioles, la rétinite brightique est pour Magitot et pour Dubois-Poulsen une manifestation de l'hypertension débutant par de l'œdème papillaire et coexistant dans presque tous les cas avec une hypertension intracranienne. Ces faits sont en accord avec les constatations de Riser, pour qui les hypertendus ont des variations de pression particulièrement fortes de la région céphalique. Ce facteur vasculaire, sans être constant (Bidault), semble généralement admis avec des variantes : hypertension capillaire (Fritz), facteur vaso-moteur (Thurel), causes variables et, entre autres, vasculaires (Nectoux). Baillart, dans un cas, a observé la formation de dilatations anévrysmales.

Anémie. — L'anémie existe chez 80 p. 100 des brightiques (Perrault) : Chevallier distingue une anémie azotémique pure et des anémies azotémiques complexes avec signes cardiaques ou rénaux. C'est, en général, une anémie eumorphique avec polynucléose de pathogénie mal précisée (Perrault, Chevallier). Cette anémie aggrave la lésion rénale quand elle préexistait (Roch).

Au cours d'anémies préexistantes, des troubles rénaux peuvent apparaître : réduction de diurèse, rétention de chlore et parfois d'urée (Roch).

Poumon azotémique. — Roubier décrit sous ce nom des aspects radiologiques pommelés du poumon dus à de l'œdème.

Rein dans les maladies nerveuses. — Roger distingue les manifestations rénales des syndromes nerveux paroxystiques, l'encéphalite psychosique azotémique dont Euzière rapporte un nouveau cas et les rétentions azotées des paraplégiques. Rimbaud rapporte 2 cas d'azotémie au cours d'hémorragies méningées.

Manifestations cutanées. — Rimbaud décrit le purpura, le prurit, la mélanodermie, les sueurs d'urée qui accompagnent le brightisme, et souligne que les dermatoses donnent rarement des complications rénales.

V. — REIN ET VITAMINES

Ce problème est abordé par Mouriquand. L'avitaminose A provoque des lithiases, l'avitaminose C est à l'origine d'hémorragies, l'hypervitaminose D provoque des lithiases calciques.

Pour Alkeu, la vitamine C a une action heureuse sur les inflammations des voies urinaires et, pour Lajos et Margitay Becht, la vitamine P agit sur les hématuries.

VI. — REIN ET ALLERGIE

Mise en avant par Masugi, la théorie allergique de la glomérulonéphrite aiguë est admise par Corelli et par Ahlström.

Parks, Smadel, Ahlström provoquent des lésions rénales soit avec des sérums cyto-toxiques, soit en injectant du sérum de cheval dans la veine rénale de lapin sensibilisé à ce sérum. Un phénomène analogue est peut-être quelquefois à l'origine des actions d'un rein malade sur le rein adelphe sain, actions qui sont étudiées par Lepoutre.

Négréanu consacre sa thèse aux intolérances rénales qui ont trois caractères : elles sont polymorphes, bénignes et apparaissent sous l'action de substances anodines ou absorbées à des doses non toxiques.

VII. — NÉPHROPATHIES ET NÉPHRITES

Classification. — Critiquées par Rathery qui précise son point de vue dans un article, les classifications d'inspiration anatomique sont admises par Chabanier, par Mayer, par Oberling et, dans une certaine mesure, par Duguid.

Néphrites toxiques. — Les modifications de la diurèse dans les néphrites aiguës toxiques sont étudiées par Pasteur-Vallery-Radot et Justin-Besançon dans leur remarquable rapport de Vittel. Michaud montre que les intoxications peuvent réaliser tous les types de néphrites, de néphroses ou d'hépatonéphrites. De différentes études sur la *néphrite mercurielle* nous retenons ceci : les symptômes d'intoxication par l'oxycyanure varient avec le degré de dissociation de ce sel dans l'estomac (Starg), le sérum glucosé hypertonique intraveineux ne protège pas à faibles doses le lapin intoxiqué par le sublimé et aggrave l'intoxication à fortes doses (Savarese-Serra), la cinélyse n'est pas modifiée dans la néphrite mercurielle aiguë (Halbron). Talbott retrouve, au point de vue humoral, le modifications classiques et note l'accumulation dans le sang d'un facteur acide indéterminé. Koch rapporte un cas de sclérose rénale, séquelle éloignée d'une intoxication aiguë. Néal confirme l'absence de signes rénaux dans l'hydrargyrisme chronique. Barilari revient sur l'emploi thérapeutique du méthylènesulfoxylate de soude et Mayer publie une bonne synthèse de la question de l'hydrargyrisme aigu.

Deux cas de *néphrite bismuthique* dus à l'injection dans les voies urinaires d'une substance de contraste permettent à Keith de superposer le syndrome humoral de cette néphrite à celui de la néphrite mercurielle.

La *néphrite uranique* expérimentale aboutit parfois à créer chez le chien un rein aglomérulé (Mc Nider).

Le *pyramidon* provoque chez l'animal une néphrite mixte (Gipperich).

La *sulfamide* peut léser le rein (Hanns) et Rathery publie une observation d'anurie sulfamidée avec infections multiples où l'anaphylaxie était sans doute en cause.

Les lésions rénales provoquées par les *sels d'or* chez les tuberculeux sont décelables par la P. S. P. et l'albuminurie, mais ne donnent pas de modifications de l'indoxyle (Monier).

Les *glycols* donnent lieu à des néphrites étudiées par Chiray et Justin-Besançon.

La *néphrite oxalique*, néphrite tubulaire, ne donne pas d'hypertension si les reins sont énervés (Arnott).

Le plomb tétrachloréthyle ne donne pas de *saturnisme rénal* (Zimmer, Lasalle). Le saturnisme chronique devient plus rare (Rennert) chez les peintres ; par contre, les cas de néphrite et d'hépatonéphrites aiguës saturnines sont plus fréquents : Chalmers, Pasteur-Vallery-Radot, Baumel, M.-P. Weil, Gayet.

Néphrites infectieuses. — Divers travaux sont consacrés aux glomérulonéphrites aiguës (Murphy), aux affections rénales de l'enfant (Hungerland) et du nourrisson (Baize, Irène Marcelot-Siguier).

Kramar observe dans la pneumonie et la dysenterie du nourrisson un syndrome d'oligurie avec hypertension.

D'une très bonne étude statistique de Py, il ressort que la *néphrite scarlatineuse* est assez rare et qu'elle est grave au début surtout. Les modifications tensionnelles ne permettent pas d'en prévoir l'échéance (Carslaw), les épreuves de Volhard sont souvent troublées dans la scarlatine (Gautier).

Plusieurs publications sont consacrées à l'hypertension (Taussig) et à la *néphrite rhumatis-*

male (Fiessinger, Debray, Dumitresco-Mante), qui réagit fort bien au salicylate.

Citons les travaux d'Albright sur la néphrite à *bacille de Pfeiffer*, de zothe sur la *néphrite purpurique*, de Sorel sur une *néphrite à streptocoques*, de Reimann, Goudet sur les *néphrites typhoïdiques*, de Wanke sur les reins dans la *dysenterie*, de Chalier sur la *néphrite diphtérique*, de Desnos sur la *néphrite paludéenne*, de Lewkowicz sur la *néphrite tuberculeuse*, qui lui semble due à une forme spéciale de bacille.

Abreu insiste sur la fréquence des manifestations rénales chez l'*hérédosyphilitique*. Petges, Garcia rapportent des observations de *syphilis rénale*.

Enfin, Troisier et Barèty consacrent à la néphrite une partie de leur rapport sur les *septospiroses anictériques*.

Hépatonéphrites. — Les travaux d'ensemble sont le rapport de Pasteur-Vallery-Radot et Dérot, les articles de Fleischhacker et de Kaplan.

Au point de vue pathogénique, la thèse de Pernot sur le rôle du foie dans l'uréogenèse hépatique, les mémoires de N. Fiessinger sur la diurèse aqueuse et sur le rein des cirrhotiques, l'article de Babics sur les troubles fonctionnels du foie chez les urémiques, sont des documents à retenir.

Dans l'ordre étiologique, tous les aspects étiologiques (Quet, Mino, Roberston, Fontan, Thiodet, Bordes, Rimbaud), cliniques ou évolutifs (Sepet, Cruchet, Creyx, Bessemans, Uhry, Ghisio) et anatomiques (Cornil et Vague) sont étudiés. De ces travaux se détachent les deux rapports de Monges et Olmer et de Troisier et Bariéty. Quelques faits méritent une mention spéciale : le cas de spirochétose compliqué de bacillémie rapporté par Harvier, la néphrite leptospirique avec œdème vue par Gounelle, le travail du professeur Merklen sur l'hypochlorémie de la leptospirose ictérigène.

Parmi les travaux concernant les autres hépatonéphrites infectieuses prennent place les articles de Moustardier sur les hépatonéphrites tropicales, de A. Valerio sur les hépatonéphrites diphtériques tardives, de Vague sur une hépatonéphrite cryptogénétique.

L'hépatonéphrite due au tétrachlorure de carbone est la plus étudiée des hépatonéphrites toxiques : travail expérimental de Pasteur-Vallery-Radot, travail clinique de Garin, thèses de Domart, de Tilitcheff et de Chomereau-Lamotte. Les autres cas rapportés à un toxique sont le cas de Mas : hépatonéphrite éthylique chez un addisonien ; de Tenner : amanite ; de Balard : hépatonéphrite après avortement criminel. Une place à part est à faire aux observations de Codounis : vaccin antichancrelleux, et de Sepet : sérothérapie.

A l'étranger, les hépatonéphrites secondaires aux ictères par rétention et aux interventions sur les voies biliaires retiennent l'attention de Walters, Fitz-Hugh, Rowntree, Helwig, Bartlett, Boyce, Meyers, Lichtmann, Elsom, Uebelhor, Pytel, Stewart.

Bien que Stewart ait montré que les sels biliaires étaient expérimentalement capables de léser le rein, la plupart des auteurs envisagent l'action d'une toxine élaborée à l'occasion de la lésion hépatique et agissant sur le rein.

Néphrose lipoïdique. — La néphrose lipoïdique est une maladie bien spéciale bien définie, mais assez rare, et l'article de Rathery et Froment met cela bien en évidence. Il est en contradiction avec l'article d'Ambard, qui déclare identiques la néphrose lipoïdique d'Epstein et la néphrite chlorurémique de Widal. La néphrose lipoïdique est étudiée surtout chez l'enfant (Christiaens, Nové-Josserand, Schultz, Ribadeau-Dumas). De nouveaux cas sont observés chez les tuberculeux traités ou non par les sels d'or (Dalous, Frenkel, Derscheid) et au cours du paludisme (Sarrouy). Poinso rapporte un cas avec azotémie. Mouriquand, Valdiguié observent des syndromes biologiques de néphrose lipoïdique sans œdèmes, que Mouriquand qualifie de néphrose lipoïdique sèche. Au point de vue pathogénique, Alvarez adopte la conception de la lésion glomérulaire primitive développée par Govaerts. Neumann rapporte un cas secondaire à une splénectomie. Un nouveau cas guéri par une rougeole intercurrente (Debré) apporte un argument de plus aux essais de pyrétothérapie, dont les résultats sont variables selon Leboff.

Bien des auteurs continuent à confondre la néphrose lipoïdique, affection rare, avec les néphrites avec syndrome lipidoprotidique.

Rein diabétique. — Dans leur rapport, Froment et Bachman distinguent la néphrite albumineuse, la néphrite hématurique, la néphrite hypertensive, la néphrite avec insuffisance fonctionnelle et les accidents rénaux du coma.

Rathery et Bachman reviennent sur la signification variable de l'azotémie des diabétiques ; Schalm et Strauss, sur l'hypertension qui peut, selon ce dernier, être due soit à un trouble musculaire d'origine glycémique, soit à une cause commune agissant sur la régulation de la tension et de la glycémie.

Boulin pense que la diurèse des diabétiques est réglée par la glycémie. Chiorazzo et Dimitriu, constatant que l'hypochlorémie est fréquente chez les diabétiques, admettent entre elle et la glycémie une corrélation niée par Lobo-Onell. Milhorat observe dans la néphrite uranique une glycosurie sans hyperglycémie.

Rein goutteux. — Pour Schnitker, ce qui est fréquent chez le goutteux, c'est l'altération vasculaire. C'est d'elle et non des dépôts uratiques que dépend la lésion du rein.

Nanisme. — Plusieurs travaux d'ensemble lui sont consacrés : Debré, J. Marie, Mlle Jammet, Halperin-Pines, Price. La maladie peut s'observer chez la génisse (Rossi). Un nouveau cas avec rachitisme est vu par Mouriquand. Marquézy, Lereboullet apportent des observations avec polydipsie ou polyurie. Lelong, un cas avec hépatomégalie, glycosurie, déséquilibre thermique, Tornescu, un cas, avec démence et convulsions, Lignac, un cas avec cystinurie. Chez le nourrisson Debré observe l'association d'hypotrophie, d'hépatomégalie et de troubles rénaux. Rathery différencie du nanisme rénal les états de juvénilisme.

Cœur et rein. — Au cours de la diurèse normale, le débit cardiaque s'accroît (Govaerts). Des modifications électrocardiologiques sont constatées dans les néphrites aiguës par Silva et par Master ; des manifestations cardiaques importantes peuvent accompagner toutes les manifestations rénales aiguës de l'enfance (Coupin).

Au cours des cardiopathies compensées, les reins intacts dans les lésions chroniques endocardiques sont lésés dans les lésions chroniques d'origine artérielle (Léon et F.-P. Merklen). Au cours de la décompensation cardiaque, le trouble de la diurèse est très précoce (Laubry), les épreuves fonctionnelles demeurent valables dans la mesure où elles ne sont pas influencées par l'oligurie.

Hémoglobinurie. — L'hémoglobinurie aiguë à laquelle Jordan consacre une importante étude, peut, pour Witts, se rencontrer dans 4 cas : hémoglobinurie *a frigore*, hémoglobinurie d'effort dont Attlee et Bose apportent des exemples, hémoglobinurie paralytique au cours de certaines paralysies, hémoglobinurie nocturne de Marchiafava, dont un nouveau cas est observé par Dacine.

Lithiase rénale. — Sont à retenir les travaux de Strube sur la présence dans l'ultra-filtrat sanguine d'une hormone antidiurétique susceptible d'expliquer certaines anuries lithiasiques post-opératoires et les travaux de Bonhomme et de Gonzalez sur l'avenir fonctionnel des lithiasiques opérés. Le premier auteur est moyennement optimiste, le second franchement pessimiste à ce sujet.

Enfin, pour terminer, citons quatre nouveaux cas de *néphrite après transfusion*, Baker : 1 cas, Goldring : 3 cas.

VIII. — TRAITEMENT

1° Traitement médical.

Parmi les **thérapeutiques anti-infectieuses**, les sulfamides sont employées avec succès par Thiers dans les néphrites aiguës et subaiguës, et par Helmholtz dans les pyélonéphrites de l'enfance ; les dérivés de l'acide mandélique sont prônés par Dolan, Carroll, Clarks, Helmholtz, Hryntschak, Duvergey, Melton. Day emploie un antigène urinaire dont il indique la préparation au cours des glomérulonéphrites aiguës.

Les diurétiques, objet des travaux d'ensemble de De Flora et d'Haymann, sont étudiées dans un remarquable rapport par Tiffeneau qui détache trois groupes de faits : les purines, les mercuriels, les digitaliques.

Parmi les publications plus limitées, citons Bua, Komant, Hines, Schneiderbaur, qui expérimentent de nouveaux mercuriels, et Simonovits, qui étudie une combinaison urée-sels mercuriels.

Salvi utilise l'acide quinique dans l'azotémie. Parmi les dérivés végétaux, Mercier détache l'orthosiphon, l'artichaut, la salsepareille, l'uva ursi et la scille, Leclerc y ajoute le biguignan, la piloselle, le bouleau et l'oignon, et Von Halasz, la poire.

Shelburne, avec la gomme acacia, a des améliorations temporaires au cours des néphroses.

La théophylline aurait, pour Mardes, une action sur le Cheynes-Stock.

Becker-Widmanstatter préconise l'emploi de l'euphylline en pilules glutinisées.

L'urée en injection intraveineuse lente paraît à Chabrol dépourvue d'action chez les cirrhotiques.

Les injections intraveineuses de chlorure de sodium en solution hypertonique ont donné à Fernandez deux succès inespérés dans des néphrites aiguës sans œdèmes, mais c'est, précise l'auteur, un traitement à manier avec discernement.

Parmi les *traitements biologiques*, l'opothérapie rénale est préconisée par Botkine et par Anencow, l'opothérapie cortico-surrénale par de Miranda. Alvino de Paula et Lévy-Aron préconisent la transfusion dans les néphrites aiguës. Aldrich rapporte de très intéressantes tentatives de traitement de l'œdème par des injections intraveineuses de sérum humain concentré.

Schnohr emploie le choc insulinique dans les infections.

2° Physiothérapie.

Von Hauer préconise les ondes courtes dans l'anurie. Pour Badin, la diathermie augmente la

diurèse. Pour Paschoud, l'application d'infra-rouges et éventuellement d'ultra-violets au moment d'une intervention favorise la diurèse des opérés.

3° Traitement chirurgical.

En dehors de l'hypertension, la décapsulation est employée dans les néphrites hématuriques par Dormansky et par Gursel, dans une néphrite chronique urémigène par Miginiac (succès) et dans des cas d'anurie par Viollet (succès), Chabanier (mort), La Marnière (succès). Le malade de cet auteur avait, en 1938, subi quatre décapsulations successives sur rein unique.

A Vittel, les rapports de Patel et Thevenot et de Fontaine se sont efforcés de faire le point. Les premiers retiennent trois interventions comme possibles dans les néphrites : la décapsulation, qui est simple, et qui est, au fond, la seule intervention à conseiller, la néphrotomie, qui est plus grave, et l'énervation, qui est délicate. Les améliorations obtenues leur paraissent temporaires.

Fontaine étudie plus spécialement l'effet des procédés d'énervation : splanchnectomie, sympathectomie avec ablation du ganglion aortico-rénal, décapsulation avec badigeonnage isophénylé du pédicule. Il conclut à une augmentation habituelle de diurèse du rein sain, à des résultats variables dans les anuries et les néphrites aiguës ou subaiguës. La discussion qui suivit se termina sur une note peu favorable à la chirurgie des néphrites. La même impression se dégageait des travaux concernant la chirurgie de l'hypertension.

4° Crinothérapie.

Au point de vue expérimental, Santenoise étudie l'action de l'eau de Vittel sur le débit rénal. Chiray obtient avec les eaux sulfatées calciques et magnésiennes une action histaminolytique, Cattier mesure l'ionisation des eaux de Vittel, Benhamou mesure le pouvoir de désimbibition d'une eau sulfatée calcique chaude (Hammam Rhigha).

Rimattei compare l'action diurétique d'eaux sulfureuses naturelle et artificielle.

Au point de vue clinique, Chabrol fait l'historique des cures de diurèse, dont Perrin étudie les modalités ; Piery précise les indications des climats ; Decaux, Serane montrent l'intérêt de la crinothérapie dans les azotémies.

UN CAS DE LITHIASE RÉNALE ET URÉTÉRALE CHEZ UN ENFANT DE 3 ANS

Opérations — Amélioration marquée

PAR

P. LEREBOULLET,
M. BOPPE, J.-E. MARCEL et Jean BERNARD.

La lithiase urinaire a été de longue date constatée chez le jeune enfant et, si elle semble moins fréquente en France que dans d'autres pays, elle est trop connue et étudiée pour que nous voulions ici revenir sur sa symptomatologie dont M. Comby, notamment, a maintes fois précisé les caractères chez l'enfant. Mais il nous paraît intéressant de publier l'observation d'un enfant de trois ans que nous avons récemment suivi et que nous avons présenté après traitement à la Société de pédiatrie le 21 juin dernier. La lithiase réno-urétérale avait chez lui un degré tel que ce cas méritait à ce seul point de vue d'être signalé. Cet enfant, entré d'abord à la clinique Parrot, aux Enfants-Assistés, où ne put être mise en lumière que la gravité du cas, a ensuite été observé à l'hôpital Saint-Louis et y a subi une série d'interventions qui ont amené une véritable résurrection. Peut-être temporaire, celle-ci montre du moins les effets de l'action chirurgicale précédée d'explorations méthodiques.

Il n'est pas sans intérêt de reproduire ici ce cas.

Il s'agit d'un enfant de trois ans et deux mois, entré le 24 novembre 1938 aux Enfants-Assistés, avec le diagnostic de néphrite aiguë albuminurique.

En réalité, cet enfant 1° a un passé urinaire (l'interrogatoire du père apprend que, déjà, à l'âge de dix-huit mois, il a eu des urines troubles et sanglantes) ; 2° présente une *pyurie abondante, indolore* et *constante*, dont l'examen bactériologique révèle, outre du pus et du sang, de très rares bâtonnets à Gram négatif en chaînettes et en amas du type *colibacilles*.

Durant son séjour aux Enfants-Assistés, la pyurie persiste abondante, s'accompagne de *poussées fébriles*, d'une azotémie qui s'élève par moments à $0^{gr},60$ et d'une hypertension *légère* (T = 12,5 — 8).

Le 29 décembre 1938, l'enfant, qui présente un mauvais état général, est adressé à la consultation d'urologie infantile de l'hôpital Trousseau, aux fins d'explorations urologiques.

A. *A la radiographie directe de l'arbre urinaire* on découvre :

a) Dans la région rénale droite : une dizaine de taches irrégulières semblant calicielles et une plus grande à localisation, sans doute, pyélique ;

b) Dans la région rénale gauche : une volumineuse tache plus opaque que les précédentes, triangulaire, à base externe festonnée ;

c) Dans la région urétérale gauche : deux taches superposées s'étageant, la supérieure plus grande que l'inférieure, dans l'espace compris entre l'articulation sacro-iliaque gauche et l'abouchement urétéro-vésical.

Ces ombres représentent *a priori* des *calculs* : mais leur extraordinaire abondance justifie une certaine hésitation. C'est dans ces conditions que l'on procède à :

B. *Une urographie intraveineuse :* 20 centimètres cubes de Ténébryl à 30 p. 100 sont injectés dans la jugulaire, les veines du pli du coude étant inabordables.

L'urographie (1) montre, au bout de 1 h. 20 :

a) A droite, pas de modification calicielle, mais un agrandissement de l'ombre pyélique ;

b) A gauche, une dilatation importante des calices, du bassinet et de l'uretère, qui présente deux coudes en marche d'escalier à la hauteur de l'apophyse épineuse de L^3 et de L^4 ;

c) L'ombre vésicale paraît régulière.

En résumé, il s'agit sans conteste d'une *lithiase infectée pyélocalicielle droite ; d'un énorme calcul coralliforme du bassinet gauche et de deux calculs urétéraux du même côté.* L'élimination est particulièrement retardée, le rein droit paraît fonctionner moins bien que le gauche, mais, étant donnée la stase de ce côté, il serait imprudent de conclure.

d) A titre documentaire, on tente sous anesthésie générale une *exploration instrumentale.*

Malheureusement, l'urètre de l'enfant ne laisse pas passer le cystoscope à cathétérisme qui est — comme souvent à cet âge — arrêté à 5 centimètres du méat. Seul le cystoscope explorateur franchit le canal et montre une vessie atteinte de cystite, mais avec des *orifices urétéraux d'aspect normal et de petit calibre.*

e) On pratique ensuite une *exploration à la P. S. P. totale* par une injection intramusculaire de 3 milligrammes. L'élimination en soixante-dix minutes est de 40 p. 100, c'est-à-dire un peu inférieure à la normale.

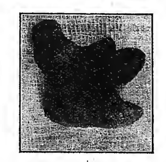
f) *L'épreuve de l'eau* est relativement favorable, mais la densité urinaire ne dépasse pas 1,007.

Ces différents examens qui, pratiqués à quelques jours d'intervalle, ont été fort bien tolérés, autorisent une intervention chirurgicale bilatérale, seul moyen de sauver les reins de cet enfant.

Le 31 janvier 1939, l'enfant est passé au service de Chirurgie infantile de Saint-Louis. Pendant huit jours, la température assez élevée et l'état général, que l'on remonte avec des toni-cardiaques, du sérum sucré et salé, obligent à attendre.

(1) Cette radiographie et la suivante ont été reproduites dans notre communication à la *Société de pédiatrie*, 21 juin 1939.

Le 8 février 1939, sous anesthésie générale : *lombotomie gauche* et *pyélotomie élargie*, qui permet d'extraire un très *gros calcul coralliforme* (fig. 1). *Néphrostomie à la Heitz-Boyer* ; suture partielle du bassinet, drain à son contact et sonde intrarénale.



Calcul extrait du bassinet gauche (fig. 1).

L'intervention est bien tolérée, mais la température est remontée et se maintient assez élevée. Comme l'état général est satisfaisant, le 15 février 1939, nouvelle intervention, *urétérotomie pelvienne.* L'uretère est gros et épaissi. On extrait 2 calculs, l'un de la grosseur d'un *noyau de datte*, l'autre des dimensions d'*un pois.* Sonde urétérale poussée jusqu'aux reins et drain para-urétéral.

Après un accès fébrile, la température baisse peu à peu pour redevenir normale. L'état général est maintenant bon. La concentration en urée de l'urine éliminée par le drain de néphrostomie gauche est de $5^{gr},25$ pour mille. Bientôt le drain de néphrostomie fonctionne mal et une pyélographie par voie haute montre qu'il n'est plus en place. Finalement, on l'enlève ; il est resté en place quatre semaines durant.

Sur ces entrefaites, on a pu apprécier l'amélioration progressive du fonctionnement du rein, dont la concentration en urée est montée progressivement à $7^{gr},50$, puis à $10^{gr},25$ pour 1 000.

Le 21 mars 1939, une urographie intraveineuse pratiquée à Trousseau ne montre aucune modification à droite, tandis qu'à gauche, dès la dix-septième minute, les calices et les bassinets sont parfaitement dessinés, leur calibre est maintenant normal et *l'uretère a lui-même considérablement diminué de volume*, conservant cependant ses deux coudes, infiniment moins prononcés.

Le 21 avril 1939, comme l'enfant va bien, qu'il prend du poids, qu'il s'alimente, qu'il n'a plus de température, on intervient à droite : *lombotomie* ; bassinet un peu distendu et épaissi ; le parenchyme rénal paraît en bon état. Par *pyélotomie* on extrait 3 à 4 calculs du bassinet, mais l'exploration montre que les calculs au niveau des rénicules ne peuvent être enlevés même si l'on élargit la pyélotomie. C'est dans ces condition qu'on fait une *néphrotomie partielle*, on extrait ainsi 3 calculs du calice supérieur, 4 au niveau du calice inférieur. Une radiographie extemporanée révèle qu'il existe encore 3 calculs dans le calice moyen : on les extrait ; suture du rein et *néphrostomie.* L'enfant a été, cette fois, très choqué, tant et si bien qu'à la fin de l'intervention on procède à une

transfusion de 80 grammes de sang après dénudation de la fémorale (fig. 2).

L'état de shock disparaît rapidement. La température, qui s'est élevée, va baisser progressivement dans les jours suivants, redevient normale, subit une nouvelle poussée au quinzième jour, puis baisse à



Calculs extraits du rein droit (fig. 2).

nouveau. La concentration en urée de l'urine, éliminée par la sonde de néphrostomie droite, passe en douze jours de 4gr,75 pour 1 000 à 9 grammes p. 1 000.

Une pyélographie par voie descendante montre une importante *dilatation pyélique droite*. Le liquide opaque passe difficilement dans l'uretère, qui est *allongé, tortueux, et n'arrive pas à injecter la vessie*.

Le 6 mai, on enlève le drain de néphrostomie droite, et l'enfant, affaibli, mais en très bon état local, quitte Saint-Louis pour les Enfants-Assistés. Les urines restent troubles. L'examen chimique des calculs extraits y montre du calcium, des phosphates et de l'acide urique.

Voilà donc un enfant de trois ans qui présente, depuis de longs mois, une pyurie à colibacilles, en rapport avec une néphrolithiase bilatérale multiple compliquée de lithiase urétérale gauche. Dans l'espace de cinq mois, il subit avec succès et une magnifique résistance une pyélotomie, une urétérotomie gauche et une néphrotomie droite.

Sans doute l'histoire de notre petit malade ne montre rien qui ne soit connu du point de vue clinique. Elle reste toutefois très remarquable par l'abondance et la précocité des calculs bilatéraux ainsi que par l'importance de certains d'entre eux. Elle l'est aussi et surtout par l'issue heureuse des interventions chirurgicales répétées, qu'un examen préalable complet, grâce aux méthodes actuelles d'exploration, a remarquablement facilité.

Nous en avons tiré quelques conclusions, lors de la présentation de ce petit malade à la Société de pédiatrie, que nous croyons bon de rappeler ici.

Notre observation montre une fois de plus à quel point il est nécessaire, chez l'enfant comme chez l'adulte, devant une pyurie qui dure, de pratiquer *des radiographies et des urographies systématiques* susceptibles de préciser l'état exact des lésions.

L'urographie intraveineuse s'est révélée, dans ce cas, particulièrement utile, puisque, faute de posséder un cystoscope de calibre suffisamment petit (on est en train d'en construire), l'exploration instrumentale haute a été impossible.

Le diagnostic une fois nettement posé, le principe de l'intervention ne souffrait pas de discussion. Toutefois, on pouvait discuter les modalités de cette intervention.

Logiquement, afin d'éviter une anurie réflexe du côté opposé, puisque l'on n'était pas nettement fixé sur la valeur de chaque rein, une néphrostomie bilatérale dans une même séance, après ablation de calcul pyélique gauche, pouvait paraître indiquée.

Nous avons pourtant procédé de façon différente. Pour ne pas risquer un choc chez un enfant fatigué, nous nous sommes contentés ici d'une pyélotomie gauche rapide et facile, prêts à intervenir du côté opposé, au cas de nécessité. Le rein droit s'étant bien comporté, quelques jours plus tard, nous nous sommes attaqués aux calculs urétéraux. Nous avons ensuite laissé le petit malade se reposer un certain temps, afin de se remonter, d'améliorer le fonctionnement de son rein gauche et de lui permettre de supporter l'intervention de beaucoup la plus difficile et la plus grave, la néphrotomie droite. Bien qu'atypique, cette façon de faire nous a réussi.

Nous aurions eu intérêt à *maintenir beaucoup plus longtemps le drain de néphrostomie*. Les différents dosages de l'urée de l'urine montrent combien rapidement le rein, ainsi mis au repos, récupère la force de concentrer l'urée. De plus, cette intervention assure un parfait drainage des voies urinaires hautes et diminue d'autant les chances de récidive.

Mais, chez l'enfant, *les difficultés de maintenir la sonde dans le bassinet sont réelles* ; elles deviennent parfois insurmontables pour l'y remettre. Ces considérations techniques et d'autres, indépendantes de notre volonté, nous ont mis dans l'obligation — et nous le regrettons — de laisser se fermer les plaies lombaires plus rapidemeut que nous l'eussions désiré.

La néphrolithiase s'accompagnait des deux côtés de *formations urétérales et pyéliques*. A droite, la distension du bassinet correspond à une hydronéphrose par coudure au collet. L'aspect tortueux de l'uretère paraît représenter une dilatation en rapport avec un rétrécissement du méat urétéral.

A gauche, l'uretère apparaissait distendu, allongé, deux fois coudé en marche d'escalier, mais, les calculs une fois extraits, il a diminué peu à peu de calibre.

Ce méga-uretère était-il donc en rapport avec l'obstacle ou précédait-il sa formation ?

Il est infiniment probable que, à l'instar du côté opposé, il répondait à l'origine à un rétrécissement du méat urétéral, auquel, plus tard, est venue, peu à peu, s'associer la stase, entraînée par la présence des calculs et à la faveur de laquelle le méga-uretère n'a pu qu'augmenter.

Il est presque certain, aussi, qu'indépendamment des troubles des différents métabolismes et du terrain *la formation des calculs*, chez cet enfant, originaire de la Seine-et-Marne, chez lequel aucun antécédent spécial n'a pu être décelé, *a été grandement favorisée par la stase, par la pyurie et par les malformations pyéliques ou urétérales congénitales précédentes*. Ainsi s'explique, d'ailleurs, la présence à l'examen chimique, à côté de l'acide urique et du calcium, d'une grande quantité de phosphates.

Ces malformations expliquent aussi la persistance de la pyurie et le pronostic évidemment réservé immédiat et à distance, que l'on doit poser : réservé quant aux poussées fébriles, que pourrait entraîner la rétention; réservé, aussi, quant à la récidive de cette lithiase infectée.

Elles imposent *une surveillance régulière, radiographique et urographique* de cet enfant, chez lequel il sera peut-être un jour possible d'envisager si le méga-uretère persiste, une dilatation progressive du méat urétéral ou même, peut-être, une intervention, si possible restauratrice.

Pour le moment, son état, son aspect, sa courbe de poids, sa température nous donnent toute satisfaction. Les dernières nouvelles que nous avons reçues de lui, à la fin d'octobre, sont bonnes et le mieux se maintient.

Même si ces résultats devaient être précaires, il n'en reste pas moins que cet enfant, dont la vie était directement menacée lors de son entrée à l'hôpital en novembre 1938, a été transformé par les actes opératoires successifs auxquels il a été soumis, alors qu'une abstention thérapeutique aurait eu des résultats tout autres. Le perfectionnement des techniques d'exploration urologique a apporté, dans ce cas, une preuve nouvelle de son utilité; leur emploi a permis d'agir efficacement et de rendre au petit malade une fonction rénale suffisante, au moins temporairement.

Ce cas justifierait d'autres développements, à la lumière de notions récemment acquises, sur les problèmes posés par la lithiase du nourrisson, le métabolisme du calcium et du phosphore ayant pu être étudié de près chez notre petit malade. Il s'agit d'un autre sujet et nous nous bornons aujourd'hui à publier cette observation en raison de son intérêt clinique et thérapeutique.

LES PORPHYRINURIES (1)

PAR

A. VANNOTTI

En clinique, le terme de porphyrinurie s'applique, en général, à l'état pathologique caractérisé par l'élimination d'une urine rouge foncé ou noire, cette couleur étant due à la présence d'une énorme quantité de porphyrines.

Les porphyrines sont des substances à grand pouvoir toxique, produites dans l'organisme, et qui, à forte concentration, déclenchent une série de symptômes extrêmement graves. Cette maladie, plus proprement appelée porphyrie, est heureusement assez rare ; mais, à côté du syndrome que nous venons d'esquisser, il existe encore une quantité d'autres formes de porphyrinuries, moins connues, bien qu'elles aient une importance clinique et biologique de premier ordre. Il y a, en effet, presque toujours des porphyrines dans l'urine, les por-

(1) Policlinique universitaire de Lausanne.

phyrines étant des substances régulièrement éliminées par le rein, en très petite quantité il est vrai. Nous pouvons donc parler d'une porphyrinurie physiologique, qui représente une élimination journalière de $0^{mmgr},01$ à $0^{mmgr},08$.

Les porphyrines appartiennent ainsi au métabolisme pigmentaire normal. Grâce aux études des biochimistes et surtout de H. Fischer, nous savons que les porphyrines sont constituées par un noyau de 4 groupes pyrroliques. Leur formule de constitution se rapproche beaucoup de la formule de l'hémine et de la chlorophylle : en éliminant le fer de la formule du pigment sanguin ou le magnésium de la formule du pigment vert des végétaux, on obtient une porphyrine ; d'autre part, en ouvrant le noyau pyrrolique des porphyrines, on peut obtenir une chaîne de 4 groupes de pyrrol correspondant à la bilirubine. Les porphyrines se trouvent au centre d'un système pigmentaire de première importance, autour duquel gravitent le pigment sanguin, le pigment biliaire et le pigment vert des plantes. En outre, les porphyrines jouent un rôle dans la biologie comme porteur du fer dans plusieurs ferments cellulaires, notamment dans le cytochrome, dans le ferment rouge respiratoire, etc. Ces pigments sont donc très répandus dans la nature, tant dans le règne animal que dans le règne végétal. Longtemps on a méconnu leur action, parce qu'on ignorait leur constitution et qu'on ne les rencontre normalement qu'en concentration extrêmement faible.

L'organisme reçoit des porphyrines avec la nourriture, soit directement, soit par transformation de la chlorophylle, de l'hémoglobine et de la myoglobine en porphyrines dans le tube digestif, sous l'action de la flore intestinale. Une partie de ces porphyrines est résorbée par l'intestin ; elle arrive au foie, où elle peut être détruite et transformée soit en bilirubine, soit en une autre forme de porphyrines ; elle peut encore, par un circuit analogue à celui de l'urobiline, entrer dans la circulation, atteindre les organes de dépôts ou les reins, qui sont des organes d'élimination de ces substances. Enfin, il est très probable qu'il y a formation de porphyrines dans la cellule hépatique au cours des processus de transformation de l'hémoglobine en bilirubine, et dans la moelle osseuse pendant la synthèse du pigment sanguin.

Les troubles de la fonction des organes liés étroitement au métabolisme de ces pigments peuvent engendrer naturellement une augmentation de la production de porphyrine et donner lieu à des porphyrinuries pathologiques. Parmi celles-ci, nous devons faire une division nette entre les porphyrinuries intenses, constitutionnelles, et les porphyrinuries légères, qui accompagnent toutes sortes d'affections. Les porphyrinuries intenses, qui s'accompagnent d'un changement extrêmement marqué de la couleur de l'urine, sont dues à un trouble profond et essentiellement constitutionnel du métabolisme pigmentaire, qui donne lieu à une synthèse très active de porphyrines, caractéristique de la maladie proprement dite des porphyrines ; c'est de la porphyrie, affection très rare, dont nous ne nous occuperons pas ici.

L'autre groupe de porphyrinuries nous paraît infiniment plus important du point de vue pratique, car il est bien plus fréquent et intéresse directement le médecin. L'augmentation des porphyrines est ici consécutive à des troubles de fonction de différents organes, troubles qui se développent au cours de multiples maladies. Il s'agit donc de porphyrinuries pathologiques secondaires, qui n'altèrent que bien rarement la couleur de l'urine, la détermination spectroscopique ou fluorométrique après extraction étant seule capable de déceler cette faible augmentation du taux des porphyrines.

La pathogénie de ces porphyrinuries est multiple. Le simple fait d'un apport considérable de chlorophylle et d'hémoglobine dans l'alimentation, joint à une activité anormale de bactéries, peut suffire à provoquer une porphyrinurie pathologique au cours de certaines putréfactions intestinales ; aussi retrouvons-nous dans certaines dyspepsies, et en général dans les affections de l'intestin grêle, une augmentation de la production intestinale des porphyrines. Celle-ci n'est pas nécessairement liée à une augmentation de l'élimination urinaire de ces pigments, car le foie est souvent capable de neutraliser l'augmentation des porphyrines intestinales. Il y a, enfin, des maladies liées à des troubles de résorption des porphyrines ; c'est le cas des maladies qui s'accompagnent d'une mauvaise résorption des graisses, comme la sprue, la maladie de Herter, les affections du pancréas et les autres formes

de stéatorrhée, où les porphyrines suivent le sort des graisses et restent dans l'intestin sans être résorbées. Dans ce cas, il peut y avoir des quantités considérables de porphyrines dans le tube digestif, pouvant même déclencher des troubles intestinaux graves, sans qu'il ait aucune augmentation dans l'élimination urinaire de ces pigments.

Le foie étant un des centres les plus importants du métabolisme des porphyrines, les troubles fonctionnels ou organiques du foie sont souvent accompagnés d'une porphyrinurie pathologique. Cela s'explique par le fait que la cellule hépatique malade n'est plus capable de détruire d'une manière suffisante les porphyrines. Dans ce cas, on peut même observer une synthèse exagérée de porphyrines dans le foie à la suite d'une dysfonction liée d'une part à l'hémolyse, et de l'autre à la formation de la bilirubine. Il n'est donc pas étonnant de voir apparaître au cours d'une hépatite aiguë ou chronique, d'un ictère hépatique, d'une cirrhose, d'une tumeur ou d'une toxicose du foie, une élimination pathologique de porphyrines par le rein. Nous pensons que la porphyrinurie pathologique est le meilleur signe clinique d'une dysfonction hépatique, à condition, toutefois, que l'on puisse exclure toute autre possibilité de production de ces pigments dans l'organisme.

Les relations entre le métabolisme des porphyrines et celui de l'hémoglobine ne sont pas moins intéressantes. Dans l'anémie de Biermer, il y a, à côté de l'apparition de mégaloblastes et de mégalocytes dans le sang, formation de porphyrines dans la moelle osseuse, signe certain d'un retour au stade embryonnaire de la fonction médullaire. En effet, Borst et Königsdörfer ont pu démontrer que, dans les premiers mois, l'embryon produit de la porphyrine au lieu de l'hémoglobine. Cette porphyrinurie de l'anémie de Biermer disparaît au cours du traitement hépatique lorsque les mégaloblastes disparaissent de la circulation. L'inhibition de la synthèse de l'hémoglobine dans les formes rares d'anémie par troubles de l'érythropoïèse peut aussi s'accompagner d'une porphyrinurie. Enfin, nous retrouvons la porphyrinurie comme un signe caractéristique dans l'intoxication au plomb. Elle est en général le premier symptôme de cette intoxication ; elle est régulièrement présente même dans des cas d'intoxication légère. Cette porphyrinurie est la conséquence d'une production du pigment dans la moelle osseuse due au fait que le plomb, comme nous avons pu le démontrer, paralyse la coopération fonctionnelle entre la cellule réticulo-endothéliale de la moelle osseuse et l'érythroblaste. La moelle produit alors un pigment sanguin qui ne contient pas de fer, c'est-à-dire une porphyrine.

On retrouve quelquefois des porphyrinuries à la suite d'autres intoxications (arsenic, aniline, phosphore, mercure) et, enfin, après l'administration de fortes doses de sulfonal, véronal et trional. On a même observé quelquefois des porphyrinuries pathologiques au cours de traitements à la sulfanilamide.

Dans la pathologie des porphyrines, le rein joue, en général, le rôle d'organe excréteur. Il intéresse donc la désintoxication de l'organisme. Il est probable que des troubles de fonction rénale peuvent entraîner une rétention de porphyrines, exactement comme c'est le cas pour d'autres substances. Le rein joue un rôle important dans les porphyries surtout, car c'est probablement dans cet organe que se fait la transformation de la copro en uroporphyrine.

Ces quelques considérations d'ordre général ont pour but d'attirer l'attention du médecin sur le rôle biologique et clinique de ces pigments, qui ne doivent plus être regardés comme des substances rares et d'intérêt limité en pathologie humaine. Nous avons, dans la détermination de l'élimination urinaire des porphyrines, un moyen souvent très précis de suivre et de mieux comprendre une quantité de phénomènes morbides, dont les symptômes cliniques sont étroitement liés à la présence en excès de substances qui participent au système pigmentaire de l'organisme humain.

L'EMPLOI DES SULFAMIDES DANS CERTAINES INFECTIONS URINAIRES

PAR

P. LEREBOULLET

Il y a trois ans, en novembre 1936, à propos d'un cas d'érysipèle généralisé de nouveau-né avec forte fièvre et gangrène du scrotum, remarquablement guéri quelques mois plus tôt par l'emploi du chlorydrate de sulfamido-chrysoïdine à doses relativement élevés, j'insistais, avec mes collaborateurs H. Gavois et J. Bernard (1), sur l'innocuité et l'efficacité de la médication employée et je signalais à ce propos l'action qu'elle me paraissait avoir dans d'autres infections que les streptococcies. Je mentionnais particulièrement les *infections urinaires de l'enfant* et notamment les *colibacilluries rebelles du nourrisson*, à propos de deux ou trois cas où l'action de la médication sulfamidée avait été assez nette. Je faisais allusion aussi à certains cas suivis chez l'adulte et le vieillard. Sans doute, les résultats ne m'étaient pas apparus constants et certains échecs montraient qu'il ne s'agissait pas là d'un traitement vraiment spécifique. Néanmoins, j'avais, dès ce moment, vu l'action favorable du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, j'ai vu depuis celle des autres produits sulfamidés plus nettement encore et j'ai été assez souvent étonné de voir combien peu en dehors naturellement des infections gonococciques que je n'aborde pas ici, la médication sulfamidée avait été retenue dans les infections urinaires. C'est ainsi qu'il en fut à peine question en 1937 dans la discussion sur les colibacilloses urinaires de l'Assemblée française de médecine générale (*Médecine générale française*, novembre 1937).

J'y signalais pourtant que, là où d'autres médications avaient échoué, la médication sulfamidée « avait nettement contribué chez quelques urinaires affligés de pyuries colibacillaires tenaces à éclaircir les urines, à calmer la douleur, à permettre d'espacer ou de supprimer les sondages et les lavages quotidiens, jusque-là nécessaires ». Sans doute, le mieux ne m'était pas apparu constant, mais cette médication adjuvante, inoffensive, tant chez le jeune enfant que chez l'adulte, ne me semblait alors pas à dédaigner, car elle donne parfois des succès évidents.

Je voudrais, en quelques mots, revenir sur cette question d'ordre pratique, à propos de quelques nouveaux faits qui m'ont confirmé dans mon impression première et m'ont amené à employer avec succès d'autres composés sulfamidés.

* * *

C'est chez le nourrisson que j'avais essayé l'action de cette médication en 1936. Celui-ci m'avait paru, dans certains cas de colibacillurie tenace, supporter facilement l'administration du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (rubiazol) et surtout du carboxy-sulfamido-chrysoïdine qui lui a été vite substitué, en comprimés de $0^{cgr},20$, répétés quatre à cinq fois par jour (écrasés et délayés dans l'alimentation ou parfois administrés par voie rectale) ; cette médication continuée plusieurs jours de suite a, dans quelques cas, coïncidé avec la chute de la température, l'espacement des grands accès fébriles qui si souvent caractérisent l'affection, l'éclaircissement des urines. Mais cette action, si elle a été rapide et évidente dans certains cas, a été plus lente dans d'autres et parfois nulle. La variabilité des effets m'empêchait d'insister sur la valeur de cette médication, tout en l'employant volontiers (2). J'ai, ultérieurement, eu recours au paraminophénylsulfamide, le 1162 F., et les résultats ont été assez semblables, parfois favorables, d'autres fois limités ou nuls. J'ai été récemment plus heureux avec le 693 (para-aminobenzène sulfamido-pyridine), qui, sous la forme couramment employée en France (dagénan), m'a donné, dans quelques cas récents de pyélonéphrite à colibacilles du jeune enfant, des résultats évidents. Avec mon collaborateur J. Bernard, j'ai vu notamment une enfant de dix mois, entrée à l'hôpital, atteinte depuis dix jours d'une fièvre oscillant entre 38° et 39°,5, avec clochers à 40° et plus, dont la cause, vainement cherchée ailleurs, fut révélée par

(1) P. LEREBOULLET, H. GAVOIS, J. BERNARD, *Société de pédiatrie*, 17 novembre 1936.

(2) P. LEREBOULLET, Les pyuries et les colibacilluries du nourrisson (*Progrès médical*, 24 décembre 1938).

l'examen des urines franchement purulentes et très riches en colibacilles. Le dagénan, administré dès l'entrée, eut un résultat rapide. En trois jours la température revint à la normale ; très vite, les urines s'éclaircirent, leucocytes et colibacilles disparurent. L'enfant sortit guérie après quinze jours.

Chez deux autres enfants, entrées dans mon service, l'une en novembre 1938, l'autre en mars 1939, âgées respectivement de douze et de dix ans, présentant une pyélonéphrite nettement caractérisée avec pyurie colibacillaire bactériologiquement vérifiée, avec fièvre élevée, l'administration de dagénan à la dose de 2 à 3 grammes par jour a vite amené la guérison avec chute de la fièvre et éclaircissement des urines et disparition des colibacilles (dans les urines recueillies par sondage).

Il semble donc que, dans les colibacilluries de l'enfance, la médication sulfamidée doive être retenue comme une ressource utile. Sans doute, il faut tenir compte de l'importance fréquente des lésions congénitales de l'arbre urinaire, qui, trop souvent, facilitent la fixation et le développement de l'infection colibacillaire, en commandant la rétention et, par suite, l'aggravation et la persistance de cette infection. Il faut toujours craindre les récidives possibles. Mais, parmi les armes dont nous disposons, la médication sulfamidée, surtout sous sa forme la plus récente, peut aider à la guérison.

***

Qu'il me soit permis de rapprocher de ces cas quelques faits tirés de ma pratique médicale et concernant des adultes ou des vieillards que j'ai longtemps suivis. J'ai eu à soigner, en 1936 et 1937, un nonagénaire atteint de suppurations synoviales et osseuses multiples, dont la vie fort pénible fut rendue plus douloureuse par l'apparition, à la suite de troubles digestifs, de cystite douloureuse avec rétention incomplète, pyurie fortement colibacillaire et dysurie noc-turne pénible. Un de mes collègues, urologiste, dut lui faire des sondages quotidiens, que le malade n'acceptait qu'avec peine et qui semblaient indispensables pour lui assurer des nuits supportables. Or l'administration de la carboxysulfamido-chrysoïdine (rubiazol), à la dose de trois à quatre comprimés par jour, eut pour effet, presque expérimental, de faire cesser la cystalgie, d'éclaircir les urines, de permettre de renoncer à tout sondage, enfin de procurer au malade des nuits plus supportables. Bien d'autres causes rendaient pénible la vie de ce malade, du moins l'action du rubiazol sur la suppuration urinaire, et les mictions douloureuses qui en étaient la conséquence, fut-elle évidente.

De même, un autre malade, qui, atteint d'hypertrophie prostatique, avait eu une cystostomie, sans que le second temps ait pu être tenté en raison de son état de santé ; il souffrait d'une infection vésicale tenace, dont il ne pouvait se débarrasser, malgré de nombreux lavages ; elle a, depuis deux ans, été très diminuée et rendue supportable par l'emploi régulier des sulfamides alternés sous leurs diverses formes, et par courtes périodes, pour en assurer la tolérance parfaite. Je pourrais citer plusieurs autres cas de vieux urinaires chez lesquels la mise en œuvre du traitement par les produits sulfamidés a aidé à lutter contre l'infection urinaire, à éclaircir les urines, à espacer les lavages vésicaux. Ici, encore, les résultats ne sont pas constants, mais ils sont trop nets pour être niés, et cette ressource thérapeutique ne peut être négligée.

***

Plus significatifs sont deux faits que je crois devoir rappeler. J'ai eu à soigner, en 1936, une jeune femme, mère déjà de plusieurs enfants, qui, au cours d'une nouvelle grossesse, souffrait d'une pyélonéphrite évidente avec pyurie marquée, purement entérococcique, sans que jamais le colibacille ait pu être mis en cause. En juin, à la suite d'un accouchement très laborieux, suivi d'un choc grave, lequel nécessita deux transfusions d'urgence, les accidents de pyélonéphrite devinrent plus inquiétants avec, notamment du côté droit, rein volumineux et douloureux, très abaissé, et pyurie massive (toujours à entérocoque). Alors que les interventions urologiques d'exploration et de traitement semblaient indispensables, une cure sulfamidée énergique (à l'aide du rubiazol à haute dose) eut raison de cette infection déjà ancienne et marquée, et la guérison fut complète, se maintenant actuellement depuis plus de trois ans.

Chez une autre jeune accouchée, il y a

quelques mois, se déclare, le soir même de l'accouchement, une forte fièvre, coïncidant avec un rein droit volumineux et douloureux. Il y a une pyurie abondante qui s'avère uniquement colibacillaire. Le traitement par le 693, sous forme de dagénan, est institué, bien supporté malgré quelques troubles gastriques initiaux, et très vite la fièvre tombe, les urines s'éclaircissent. La guérison est complète après dix jours.

***

Je ne fais que citer rapidement ces quelques cas qui sortent quelque peu de mes recherches cliniques habituelles. Ils ne sont que des exemples, entre d'autres, des bienfaits que nous devons à la thérapeutique par les sulfamides. Sans doute celle-ci comporte ses incidents et ses dangers. La tolérance des malades à l'égard de tel ou tel produit est très variable, notamment la tolérance digestive. Mais il ne me paraît pas douteux que, dans nombre d'infections réno-vésicales et particulièrement dans certaines infections colibacillaires, tant du nourrisson et de l'enfant, que de l'adulte et du vieillard, la médication sulfamidée, maniée avec précaution et associée avec les autres traitements généraux ou locaux, a sa place et peut donner parfois, facilement et rapidement, de remarquables succès.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le traitement des infections pneumococciques par la sulfamidopyridine.

De nombreux travaux récents ont été consacrés à l'action sur les pneumococcies d'un nouveau dérivé sulfamidé, la sulfamidopyridine. H.-C. BARNETT, A.-F. HARTMANN, A.-M. PERLEY et M.-B. RUHOFF (*The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 11 février 1939) ont étudié l'action de ce médicament chez le nourrisson et l'enfant. Pour avoir une thérapeutique aussi précoce que possible, ils n'ont pas sélectionné les cas et ont traité immédiatement toutes les infections de la partie inférieure de l'arbre respiratoire sans attendre le résultat de l'examen bactériologique. Ils ont traité ainsi 23 enfants, dont 14 pneumonies, 3 empyèmes, 4 bronchites, 3 péritonites pneumococciques, une méningite grippale et une endocardite subaiguë. Le médicament a été administré par voie buccale à la dose de 15 centigrammes toutes les quatre heures de un à trois mois, 30 centigrammes de six mois à un ans, 30 centigrammes toutes les trois heures jusqu'à deux ans, 60 centigrammes toutes les quatre heures jusqu'à cinq ans, 90 centigrammes jusqu'à douze ans, une dose double était administrée à la première prise. Dans la plupart des cas, les résultats ont été extrêmement encourageants. Dans tous les cas (12 cas) de pneumonie pneumococcique non compliquée, la chute brutale de la température est survenue dans les quarante-huit heures, et dans un seul cas une rechute a été constatée ; il n'est certes pas exceptionnel d'observer chez l'enfant une crise précoce, mais les auteurs font remarquer qu'il est rare de l'observer avec une telle constance. Dans 2 cas de pneumonie avec empyème, malgré une chute thermique et une amélioration de l'état général, une intervention chirurgicale fut nécessaire. Dans un cas de pneumonie avec péricardite, l'influence du traitement fut difficile à apprécier. Dans les bronchites, la chute thermique fut particulièrement frappante. Dans les péritonites pneumococciques, les heureux résultats de la thérapeutique furent particulièrement démonstratifs, étant donnée la gravité des cas qui s'accompagnaient de septicémie. Dans un cas d'endocardite subaiguë à *streptococcus viridans*, les auteurs ont obtenu une cessation immédiate de la fièvre ; ils soulignent l'activité de la sulfamidopyridine dans les cas de cet ordre, qui contraste avec l'inefficacité complète de la sulfamide, même à fortes doses. Par contre, une méningite grippale n'a pas été influencée.

Quant aux symptômes toxiques observés, ils se bornèrent à quelques nausées, des vomissements, une légère confusion mentale qui cédèrent malgré la continuation de la thérapeutique. Une cyanose par méthémoglobinémie fut observée dans la plupart des cas intensément traités, et facilement jugulée par l'usage du bleu de méthylène.

Après ce premier essai, les auteurs ont traité 57 nouveaux cas, dont 26 pneumonies, 7 bronchites, 4 méningites, 2 péritonites et 17 cas variés. A part 3 cas mortels (2 broncho-pneumonies du nourrisson dont l'origine pneumococcique n'était pas prouvée et une pneumonie compliquée de laryngo-trachéite), toutes les pneumonies et bronchites ont guéri rapidement. Sur 3 méningites, 2 ont guéri ; une méningite grippale fut traitée sans succès. La grande solubilité du sel de sodium de sulfamidopyridine permet son administration par voie rectale. Les auteurs ont observé un cas d'agranulocytose chez une malade qui avait reçu 20gr,9 de sulfamidopyridine en dix-sept jours ; malgré une amélioration hématologique rapide, la malade mourut d'une hémorragie pharyngée consécutive à un abcès du cou.

H.-F. FLIPPIN, J.-S. LOCKWOOD, D. SERGEANT PEPPER et L. SCHWARTZ (*Ibid.*) apportent une statistique de 100 cas de pneumonie traités par la sulfamidopyridine ; ils n'ont traité que les cas dans lesquels le type de pneumocoque avait pu être précisé ; ils ont éliminé les malades morts moins de douze heures après le début du traitement. Dans 8 cas, l'hémoculture était positive. La guérison a été rapide dans la majorité des cas, et les auteurs ne relèvent que 4 morts, dont 3 dues au pneu-

mocoque du type III, qui semble moins sensible au médicament ; un seul des malades avec hémoculture positive est mort ; dans les autres cas, le traitement a amené, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, une crise thermique rapidement suivie d'amélioration clinique. Les auteurs confirment donc les heureux effets du médicament, qui leur semble relativement peu toxique ; à condition d'être employé avec prudence et administré sous surveillance attentive, il semble jouir d'une marge de sécurité relativement importante.

JEAN LEREBOULLET.

Anévrysme ilio-fémoral. Opération de Matas.

L'anévrysme ilio-fémoral est, à juste titre, considéré comme un des plus délicats à traiter.

Aussi l'observation d'AUGUSTO LAMAS (de Lisbonne) est-elle particulièrement intéressante (*Lyon chirurgical*, mars-avril 1939, p. 168-171).

Il s'agit d'un homme de cinquante-cinq ans, syphilitique mal soigné, qui présente une tuméfaction de la région inguinale droite du volume du poing, tuméfaction pulsatile, expansive et soufflante. Par ailleurs, ni œdème, ni modification sensible de couleur ou de température du membre. Tension artérielle et oscillations identiques aux deux membres.

L'artériographie montre l'anévrysme siégeant sur l'artère iliaque externe au-dessus de l'arcade fémorale. On ne voit pas de vaisseaux efférents du sac. Opération immédiatement après l'*aortographie*.

Après incision sus et sous-ombilicale, on noue doucement l'aorte sur une compresse. Une nouvelle incision mène sur l'anévrysme ; mais, à l'ouverture du sac, il sort un fort jet de sang de l'artère. On doit remplacer la ligature provisoire de l'aorte par la compression manuelle de l'aorte contre la colonne.

On peut alors ouvrir largement le sac, découvrir et suturer les deux orifices des vaisseaux des extrémités, c'est-à-dire l'iliaque externe et la fémorale. Les sutures sont étanches, on termine par capitonnage du sac.

En fin d'opération, couleur et température du membre sont normales, mais il n'y a plus d'oscillations ni à la cuisse ni à la jambe.

Trois mois plus tard, le malade sort, n'ayant comme séquelles qu'une légère claudication intermittente.

Dans trois autres cas analogues, Lamas a constaté l'insuffisance de la ligature temporaire de l'iliaque externe et l'iliaque primitive, même associées. Seule, la compression directe de l'aorte peut donner une hémostase complète en empêchant le jeu des anastomoses du côté opposé. Cette compression manuelle, facile et sans danger, n'impose pas la dénudation : elle semble préférable au clan élastique et même au ruban de Matas.

ÉT. BERNARD.

A propos des tumeurs de Krukenberg.

On réserve généralement le nom de tumeur de Krukenberg au cancer de l'ovaire secondaire à un carcinome du tube digestif, le plus souvent de l'estomac.

J. GUIBAL, I. LOUYOT et BEAU présentent deux observations dans lesquelles la tumeur primitive siégeait sur le sigmoïde (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, février 1939, p. 53).

Une troisième observation concerne une tumeur folliculaire de l'ovaire développée aux dépens de la granulosa chez une malade atteinte d'ulcère gastrique dégénéré. Mais on ne peut parler ici de tumeur de Krukenberg, car les cellules tumorales ne présentent en aucun endroit de caractère digestif et, d'autre part, il n'existe nulle part de cellules en chaton de bague sécrétant du mucus. Ces cellules sont, on le sait, absolument pathognomoniques : en leur absence, on ne peut parler que de « fausses tumeurs de Krukenberg ».

L'aspect clinique des vraies tumeurs est variable au début, mais généralement fruste : le moins inconstant est l'apparition de métrorragies survenant après la ménopause. Le toucher ne montre que des tumeurs juxta-utérines bilatérales mobiles sans signes de compression.

Le cancer digestif se manifeste tantôt avant, tantôt après les signes annexiels. De toutes manières, il est indispensable d'explorer l'estomac et l'intestin lorsqu'on trouve, au cours d'une intervention, des tumeurs ovariennes bosselées bilatérales de consistance ferme, de coloration blanc rosé.

L'évolution est rapide, avec ascite et cachexie plus ou moins rapide.

Le traitement doit être aussi radical que possible : hystérectomie et radiothérapie post-opératoire.

ÉT. BERNARD.

Quelques accidents de la ligamentopexie de Doléris.

La ligamentopexie à la manière de Doléris comporte un certain nombre d'incidents ou même d'accidents ultérieurs qui font bannir cette intervention par un certain nombre de chirurgiens.

A. CHARRIER, M. CHARBONNEL et G. LANGE étudient ces échecs et en recherchent les causes (*Bordeaux chirurgical*, avril 1939, p. 89-97).

Sur 31 opérations de Doléris, il y a eu, pour 21 malades revus, 2 récidives et 2 accidents. Ceux-ci consistaient en douleurs intolérables au niveau de l'insertion intrapariétale des ligaments qui ont rendu l'hystérectomie indispensable dans un des deux cas.

Dans l'ensemble, les douleurs post-opératoires sont ou bien immédiates, dues à la mise en tension exagérée des ligaments ou peut-être à la suture des ligaments en avant de l'aponévrose, ou bien plus tardives, et reconnaissent alors plusieurs causes possibles.

Tantôt l'opération a été faite sur un utérus et des annexes en poussée inflammatoire : il en résulte une péritonite chronique hypogastrique amenant fatalement à l'hystérectomie. Tantôt il s'agit d'inclusion pariétale de la trompe, qu'on peut éviter en contrôlant l'effet sur la trompe de la traction du

ligament; tantôt, enfin, c'est le sphacèle du ligament rond dû à la prise du ligament en masse.

L'étranglement intestinal, d'une gravité toute particulière, est un accident rare, et qu'il est possible d'éviter par une technique convenable. Il faut éviter de suspendre l'utérus trop haut, de fixer les ligaments trop près de leur insertion utérine; enfin, il faut passer en dehors, à travers la partie externe du droit ou même en dehors de lui, jamais en dedans. On conserve ainsi à la fosse vésico-utérine des dimensions assez larges et une souplesse suffisante pour éviter l'incarcération d'une anse grêle.

ÉT. BERNARD.

Les bases anatomiques des sympathectomies abdomino-pelviennes et lombaires.

Lorsqu'une opération sympathique ne donne pas les résultats espérés, on attaque en général les bases physiologiques de cette intervention, et presque jamais la technique ou les données anatomiques mises en jeu.

Et pourtant, dit I. FAGARASANU, il n'existe pas de domaine dans lequel les connaissances anatomiques soient plus indispensables pour la réussite de l'intervention que la chirurgie neuro-végétative. La plupart des échecs de cette chirurgie peuvent être attribués à l'insuffisance des bases anatomiques sur lesquelles s'appuient certaines des opérations proposées (*Revista de chirurgie*, Bucarest, janvier 1939, p. 51-72).

En particulier, le nerf présacré décrit par Latarget et Rochet n'existe pas : il existe à ce niveau un plexus, parfois très riche. D'autre part, à ce plexus n'aboutit aucun filet sympathique ovarien ; ces nerfs se trouvent au niveau des pédicules lombo-ovariens : il est donc illogique de chercher à agir sur l'ovarite scléro-kystique par résection du plexus hypogastrique supérieur (faux nerf présacré).

Autre erreur : le ganglion de Lee et Frankenhauser, situé au niveau de l'isthme utérin, n'existe pas : le plexus hypogastrique est formé par une lame fenêtrée, formée de deux couches superposées, parsemée de petits épaississements ganglionnaires aux intersections, points de départ de toute une série de plexus secondaires par tous les organes du petit bassin.

Un certain nombre de ganglions déviés ou aberrants de la chaîne lombaire sont à peine connus par les physiologistes et les chirurgiens ; dans la règle, ces ganglions sont situés en arrière de l'artère lombaire respective, entre cette artère et le corps vertébral. L'existence fréquente de ces ganglions déplacés (34 p. 100) explique certains insuccès ou résultats incomplets des ramisections ou des gangliectomies lombaires. La sympathicotomie interlombo-sacrée, opération simple et bénigne, qui peut être exécutée des deux côtés par voie transpéritonéale dans la même séance opératoire, équivaut, au point de vue réactions vaso-motrices dans les membres inférieurs, à l'extirpation des ganglions.

ÉT. BERNARD.

Syndrome toxique et néphrite observés chez neuf grands brûlés traités par badigeonnage immédiat et large au mercurochrome.

On a souvent proposé de substituer au tannage des brûlures leur badigeonnage par des produits colorants divers, en particulier par le mercurochrome.

ARNAUD, BOUILLON et ROCHEBLOINE (de Marseille) ont eu l'occasion d'appliquer ce traitement à neuf brûlés graves dont six sont morts rapidement (*Bulletin et Mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, novembre 1938, p. 367-374).

L'étendue des brûlures allait de 15 à 55 p. 100 de la surface du corps.

Après traitement du shock, tous les blessés sont traités par badigeonnages de solution aqueuse de mercurochrome à 10 p. 100 et placés ensuite sans pansement dans des draps stériles. Cette application n'est pas renouvelée : Arnaud, redoutant déjà des incidents, fait procéder, deux heures après le premier traitement, au tannage classique par pulvérisations régulières. Par ailleurs : sérum salé et glucosé et scillarène.

Dix heures après l'accident, les neuf brûlés sont dans un état grave avec prostration et somnolence, oligurie extrême ou même anurie. Toutes les urines recueillies contiennent déjà de l'albumine.

En résumé, syndrome toxique extraordinairement rapide et grave chez tous les blessés sans exception. Trois d'entre eux succombent dans la nuit, c'est-à-dire moins de vingt-quatre heures après l'accident ; trois autres un peu plus tard.

L'examen des urines montre la présence de mercure pendant plus de vingt-sept heures après le premier badigeonnage, alors que, d'habitude, l'élimination est extrêmement rapide.

Un calcul simple permet de préciser que, pour couvrir 45 p. 100 de la surface du corps, il faut y déposer 24 centigrammes de mercure métallique sous forme d'un sel très soluble. Si l'absorption était intégrale et massive, elle serait certainement mortelle.

En résumé, avec Leriche, Mourgues, Moline et Jung, Arnaud estime que l'usage du mercurochrome ne doit être appliqué ni trop largement, ni trop longtemps.

En cas de brûlures étendues, rien jusqu'à présent ne semble devoir remplacer le tannage.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, à l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

POISONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

PAR

JEANNE LÉVY

Sympatholytiques.

Dans leur rapport au XXIVe Congrès français de médecine (Paris, 1936), Jeanne Lévy et L. Justin-Besançon (1) ont insisté sur les difficultés de définir cette catégorie de médicaments ; pour les physiologistes, les sympatholytiques empêchent l'excitation d'un nerf sympathique de se manifester ; pour les pharmacologues, le plus souvent sympatholytiques signifient antagonistes des sympathomimétiques ; pour les cliniciens, les sympatholytiques doivent apaiser des troubles dits sympathiques. Il y aurait intérêt à établir la classification suivante : sympatholytiques parfaits qui inhibent les effets de l'excitation du sympathique, et qui suppriment ou atténuent considérablement les effets de l'adrénaline ; sympatholytiques imparfaits, qui, sans inhiber les effets du sympathique ou en ne les inhibant que partiellement, suppriment les principales actions de l'adrénaline. Il serait bon de distinguer également les sympatholytiques agissant sur les ganglions (P. Chauchard). A la Xe Réunion de l'Association des physiologistes de langue française (1936), L. Justin-Besançon (2) propose l'utilisation du terme sympathoplégique pour désigner l'ensemble des sympatholytiques.

Les recherches d'Anan, de Bunichi Hasama, de Koyianagi, collaborateurs d'Akamatsu, de Jeanne Lévy et Ditz, de Bovet, Simon, Druey, mettent en évidence que, dans cette série comme dans beaucoup d'autres, il est impossible d'établir des règles rigoureuses entre la constitution et l'action. Il apparaît que les amino-éthers phénoliques sont doués de propriétés sympatholytiques, alors que les amino-éthers alcooliques correspondants sont dépourvus de telles actions (Jeanne Lévy et Ditz), mais il existe certains amino-éthers phénoliques qui ne sont pas sympatholytiques, et certains sympatholytiques qui ne possèdent pas de fonctions amino-éthers phénoliques. D'autre part, l'ensemble des recherches effectuées montre l'analogie de constitution des sympatholytiques de synthèse avec les sympathomimétiques (3), et l'analogie d'action de certaines de ces substances avec la nicotine, l'hordénine, la thyroxine (1).

Nous examinerons successivement l'ergot de seigle et ses alcaloïdes, l'ustilago maïdis, les sympatholytiques de synthèse : phénoxyéthylamines, dérivés du dioxane.

1° **Ergot de seigle.** — Nous résumerons brièvement la chimie des divers alcaloïdes de l'ergot de seigle, qui a fait l'objet de revues générales récentes [Stoll (4), Tanret (5), Zunz (6), Hazard (7), Stoll (8), Barger (9)].

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle se présentent sous la forme de paires d'isomères. L'ergotinine de Tanret (1875) et l'ergotoxine (1906) de formule brute $C^{35}H^{39}O^{5}N^{5}$ constituent la première paire découverte ; l'ergocristine et l'ergocristinine, découvertes par Stoll et Buckhardt (10) avec un rendement minime, sont isomères des précédents, mais ne sont pas transformables en ceux-ci. L'ergotamine et l'ergotaminine (1918) de formule $C^{30}H^{37}O^{5}N^{5}$, l'ergosine et l'ergosinine (1936) de formule $C^{30}H^{37}O^{5}N^{5}$, sont douées, comme les trois dernières paires, de propriétés sympatholytiques. Grâce à une méthode d'essai clinique, le gynécologue Moir et le chimiste Dudley (11, 12, 13) ont isolé en 1935 l'ergométrine ($C^{19}H^{23}O^{2}N^{3}$) auquel correspond un isomère, l'ergométrinine (1936), découvert par Smith et Timmis (14). La même substance fut isolée

(1) LÉVY (J.) et JUSTIN-BESANÇON (L.), *Congrès français de médecine, XXIVe session*, 1936, 111.

(2) JUSTIN-BESANÇON (L.), *Xe réunion de l'Assoc. des physiologistes*, Tamaris, 1936, 234.

(3) BOVET (D.) et SIMON (A.), *Ann. Physiol. Physiochim.*, 72, 1936, 705.

(4) STOLL (A.), *Bull. Sc. pharm.*, 43, 1936, 465-490.

(5) TANRET (M.-G.), *J. pharm. chim.*, 24, 1936, 269-282.

(6) ZUNZ (E.), *Progrès méd.*, 1937, 1-15.

(7) HAZARD (R.), *Presse méd.*, 1937, 1374.

(8) STOLL (A.), *J. pharm. chim.*, 28, 1938, 226.

(9) BARGER (G.), *Handb. der Exper. Pharm. kol.* Hefter, 6, 1938, 84-226.

(10) STOLL (A.) et BUCKHARDT, *Zeits. Physiol. Chem.*, 250, 1937, 1, et 251, 1938, 287.

(11) DUDLEY (H.-W.), *Proc. Roy. Soc. London, B.* 118, 1935, 478-481.

(12) DUDLEY (H.-W.) et MOIR (CH.), *Science*, 1, 1935, 559.

(13) DUDLEY (H.-W.) et MOIR (CH.), *Brit. Med. J.*, 520, 1935, 3871.

(14) SMITH (S.) et TIMMIS (G.-M.), *Nature*, 1936, 137, 111.

sous des noms différents à Baltimore par Thompson (1) (ergostétrine), à Chicago par Kharasch et Legault (2) (ergotocine), en Suisse par Stoll et Buckhardt (3) (ergobasine). L'association médicale américaine lui donne le nom d'ergonovine (4), contre lequel réclament la plupart des pharmacologues (Dale, Zunz), le nom d'ergométrine devant revenir rationnellement à cette substance. Ces isomères se distinguent des précédents par leur solubilité dans l'eau et surtout par l'action ocytocique importante que l'ergométrine manifeste, même administrée par voie buccale. D'autre part, certains alcaloïdes dextrogyres, notamment l'ergotaminine et l'ergosinine, forment avec les alcaloïdes lévogyres des complexes moléculaires d'une stabilité souvent assez grande. C'est ainsi que la sensibamine, considérée par Chinoin et Wolff (1932) comme un alcaloïde nouveau, est une association moléculaire d'ergotamine et d'ergotaminine; de même l'ergoclavine de Kussner (1934) a pour constituant principal l'ergosinine de Smith et Timmis.

CH² CH-CO²H
H²C NCH³
C C
CH²
NH

Les recherches sur la constitution des alcaloïdes de l'ergot de seigle datent depuis les premiers travaux de Barger (1910). En 1932, Smith et Timmis isolèrent de tous les alcaloïdes de l'ergot un produit de dégradation important : l'ergine; puis Jacobs, en 1934 (5), a montré que tous les alcaloïdes de l'ergot dérivent d'une substance hétérocyclique : l'acide lysergique, dont l'ergine est l'amide. Sa constitution est conforme à la formule ci-dessus (6).

(1) THOMPSON (M.-R.), *Science*, 1, 1935, 636.
(2) KHARASCH (M.-S.) et LEGAULT (R.-R.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 1935, 956 ; *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 1935, 1140, et *Science*, 1, 1935, 614.
(3) STOLL (A.) et BUCKHARDT (E.), *Bull. Sc. Pharm.*, 42, 1935, 257, et *C. R. Acad. sc.*, 200, 1935, 1680.
(4) *J. Amer. Med. Assoc.*, 106, 1936, 1008.
(5) JACOBS (W.-A.) et CRAIG (L.-C.), *J. Biol. Chem.*, 104, 1934, 547.
(6) JACOBS (W.-A.) et GRAIG (L.-C.), *J. Biol. Chem.*, 115, 1936, 227.

C'est au carbonyle de l'acide lysergique que sont fixés, à un groupement aminé, par liaison peptidique, les autres composants de la molécule des alcaloïdes de l'ergot. Dans le cas de l'ergométrine, (7) c'est un amino-2 propanol-1 qui est uni à l'acide lysergique. La synthèse partielle a été réalisée par Stoll et Hofmann (8).

Actions pharmacodynamiques. Groupe des alcaloïdes sympatholytiques. — D'après R. Hamet, les alcaloïdes de l'ergot agissent (tout au moins aux doses faibles) plus fortement sur les vaso-dilatateurs adrénalino-sensibles que sur les vaso-constricteurs, contrairement d'ailleurs à la yohimbine (9). L'étude des propriétés vaso-motrices et cardiaques des alcaloïdes de l'ergot, notamment de l'ergotamine, a été poursuivie (10, 11, 12, 13). Hazard, Cheymol et Quinquaud ont montré que chez le lapin (14), comme chez le chien, l'ergotamine provoque l'inversion de l'apnée adrénalinique. L'adrénaline et l'ergotamine exercent une action antagoniste sur la perspiration du lapin (15). L'ergotamine diminue le flux urinaire quelle que soit l'espèce de diurèse considérée, tandis que l'ergotaminine, qui augmente la quantité d'urine émise, soit à jeun, soit après ingestion d'eau, la réduit après ingestion d'une solution de chlorure de sodium ou d'urée. La sensibamine (combinaison équimoléculaire d'ergotamine et d'ergotaminine) a sur la diurèse une action variable, inhibitrice le plus souvent (16). L'ergotoxine et l'ergocristine diminuent ou retardent la diu-

(7) JACOBS (W.-A.) et CRAIG (L.-C.), *Science*, 82, 1935, 16.
(8) STOLL (A.) et HOFMANN (A.-H.), *Zeits. Physiol. Chem.*, 251, 1938, 155.
(9) HAMET (R.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 1277-1279.
(10) SUSAN (V.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 49, 1935, 460-470.
(11) HAMET (R.), *C. R. Soc. biol.*, 11, 1936, 918-921.
(12) LINDAUER (M.-A.), GRIFFITH (J.-Q. Jr) et JEFFERS (W.-A.), *Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd.*, 38, 1938, 497-499.
(13) DONATELLI (L.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 59, 1938, 345-369.
(14) HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 631-634.
(15) GASNIER (A.) et MAYER (A.), *Ann. physiol. physiochim. biol.*, 13, 1937, 571-578.
(16) ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (O.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 301-330 ; *Ann. physiol. physico-ch. biol.* 12, 1936, 795-797 ; *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 1163-1165 ; *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 1229-1232 ; *C. R. Soc. biol.*, 128, 1165-1167.

rèse aqueuse et augmentent la quantité d'urine émise à jeun ; l'ergotinine et l'ergocristinine augmentent la quantité d'urine émise à jeun ; mais, tandis que la première accroît la diurèse aqueuse, la seconde l'entrave (1).

L'ergotamine et l'adrénaline sont antagonistes vis-à-vis des mélanophores de la grenouille (2). L'ergotamine favorise l'action hypnotique du magnésium et du véronal (3). La prolongation de l'action de l'acétylcholine par l'ergotamine n'est pas due à une action anti-estérasique, mais à une action directe sur le muscle (4). Pour les applications thérapeutiques de ces alcaloïdes, nous renvoyons nos lecteurs au rapport de Jeanne Lévy et de L. Justin-Besançon.

2° **Alcaloïdes ocytociques.** — L'ergométrine et l'ergométrinine paraissent dépourvues de toutes propriétés adrénolytiques sympatholytiques. L'ergométrine stimule l'utérus par voie buccale, son action est beaucoup plus importante que celle de l'ergométrinine. Sur ce sujet, on consultera avec profit la revue générale de Zunz ainsi que de nombreux travaux originaux (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Dale pense que cet alcaloïde jouera un rôle nouveau en thérapeutique, étant donné son pouvoir ocytocique spécifique par voie buccale.

L'ergométrine augmente la diurèse aqueuse après absorption d'eau, comme elle augmente la quantité d'urine émise à jeun. Cet effet est plus prononcé que celui que l'on obtient dans les mêmes conditions avec l'ergométrinine (14). Zunz a également examiné l'action de l'ergine sur la diurèse et a montré que de faibles doses d'ergine réduisent la quantité d'urine émise à jeun, après l'ingestion d'eau, de solution chlorurée ou de solution d'urée. A doses moyennes, l'ergine augmente la diurèse ; à doses élevées, elle la diminue à nouveau (15).

3° **Ustilago maidis.** — La toxicité des extraits aqueux d'*Ustilago maidis* paraît plus élevée que celle des alcaloïdes de l'ergot (16, 17). Une étude pharmacodynamique d'*Ustilago maidis* tendant à préciser la nature des principes actifs a permis aux auteurs d'établir qu'il ne s'agissait ni de substances acétylcholiniques, ni de dérivés histaminiques (18).

4° **Yohimbine.** — L'action de l'yohimbine est fonction de la voie d'introduction et de la quantité injectée. A fortes doses, par voie intraveineuse, elle inverse l'action de l'adrénaline ; les injections intramusculaires sont moins efficaces, mais leur action est plus prolongée (19). Injectée lentement, l'yohimbine provoque une faible, mais nette augmentation de la pression artérielle, par action excitante sur le cœur (20). Administrée par la voie sous-occipitale ou lombaire, elle provoque une chute régulière de la tension artérielle en même temps que s'établit une véritable anesthésie (21). Dans les cas d'injections lombaires, les propriétés anesthésiques locales de l'yohimbine sont mises en évidence (22). Si des

(1) ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (O.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 20-22.

(2) FROMMEL (E.) et DON ZIMMET, *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 55, 1937, 175-183.

(3) NITO (G. DE), *Boll. Soc. Ital. Biol. Spe.*, 12, 1937, 240-242.

(4) BRUGGER (I.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 59, 1938, 43-60.

(5) DALE (H.), *Schweiz. Med. Wosch.*, 2, 1935, 885.

(6) ROTHLIN (E.), *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 1302-1304.

(7) SWANSON (E.-E.), CHESTER (C.), HARGREAVES (C.-C.) et CHEN (K.-K.), *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 24, 1935, 835-839.

(8) ROTHLIN (E.), *Schweiz. Med. Woschr.*, 2, 1935, 947.

(9) HAMET (R.), *C. R. Acad. sc.* 201, 1935, 176.

(10) CHEN (K.-K.), SWANSON (E.), HARGREAVES (C.-C.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 34, 1936, 183-185.

(11) CHEN (K.-K.), SWANSON (E.-E.), KLEIDERER (E.-C.) et CLOWES (G.-H.-A.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 74-79.

(12) DAIS (E.), ADAIR (F.), CHEN (K.) et SWANSON (E.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 54, 1935, 398-407.

(13) KUSSNER (W.) et SIECKMANN (W.), *Münch Med. Wosch.*, 83, 1936, 725-726.

(14) ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (O.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 163-178 ; *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 54, 1936, 75-98 ; *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 163-168 ; *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 1360-1362, et *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 1343-1345.

(15) ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (O.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 116-118, et *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 55, 1937, 297-317.

(16) DRAGISTIC (BR.) et VARICEK (B.), *Arch. Exptl Pharm. Path.*, 179, 1935, 319.

(17) DRAGISTIC (BR.) et VARICEK (B.), *Arch. Kind.*, 107, 1936, 140.

(18) HUNT (W.) et THOMPSON (M.-R.), *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 27, 1938, 752.

(19) JOPPOLO (B.), *Rass. Terap. Patol. Clin.*, 8, 1936, 286-305, d'après *Chem. Abs.*, 32, 1938, 9287.

(20) RYUICHI KAMEI, *Tohoku J. Exptl Med.*, 33, 1938, 419-429.

(21) MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.), *C. R. Soc. Biol.*, 123, 1936, 24-26.

(22) WEGER (P.), *Upsala Läkareför. Förh.*, 41, 1935-1936, 191-230.

doses moyennes d'yohimbine suppriment la vaso-constriction rénale due à l'adrénaline, de fortes doses diminuent seulement la vaso-constriction rénale due à l'excitation du splanchnique (1). L'yohimbine à fortes doses provoque de la spléno-dilatation ; à faibles doses, elle produit une spléno-contraction transitoire (2). Chez des chiens traités par des doses d'yohimbine de 1 à 8 milligrammes, l'adrénaline à doses élevées provoque la vasodilatation des vaisseaux cérébraux. De faibles doses amènent de la vaso-constriction (3). L'yohimbine stimule la respiration du lapin à l'état de veille (4) ; dans le cas de sommeil anesthésique, l'accélération est précédée d'une période d'apnée plus ou moins longue. L'administration de morphine (5), de thionine ou de toluylène (6), de bleu de méthylène (7), inverse l'apnée due à l'yohimbine. Contrairement à certains sympatholytiques, l'yohimbine n'inverse pas l'apnée adrénalinique du lapin (8). Elle empêche la contraction adrénalinique de la vessie chez le chien (9). L'action de l'yohimbine sur les répercussions vasculaires de divers traumatismes urétéro-pyéliques a fait l'objet de nombreux et intéressants travaux de Bariéty et D. Kohler (10, 11, 12, 13, 14).

L'yohimbine, à faibles doses, combat l'hyperglycémie adrénalinique (15) ; elle la favorise et la renforce à fortes doses. Une substance synthétique, se rapprochant par sa constitution de l'yohimbine, est douée de propriétés sympatholytiques (16).

5° **Sympatholythiques de synthèse.** — a. *Phénoxyéthylamines.* — La plupart des phénoxyéthylamines, comme d'ailleurs l'ergotamine et l'yohimbine, tout en étant antagonistes des effets de l'adrénaline, n'inversent pas son action hypertensive chez le lapin (17). Le J. L. 408 — bi (phénoxy-1-éthyl) amine — et le J. L. 416 — o-méthoxyphénoxy-1-éthanolamine — possèdent un effet puissant sur la vasomotricité périphérique. Ils provoquent de plus des phénomènes d'anisergie vasculaire (18, 19), la pression artérielle locale descend plus profondément que la pression artérielle générale. Le J. L. 407 — phénoxyéthyldiméthylamine — donne lieu à faible dose à une anisergie réno-splénique et réno-tensionnelle (19, 20). Les J. L. 407 et 416 augmentent ou provoquent, à faibles concentrations, des contractions régulières de l'utérus isolé de lapin et de cobaye ; à plus fortes doses, ces substances déterminent de la contracture utérine (21). Sivadjian (22) signale un antagonisme entre le diéthylamino-1-phénoxy-2-éthane (928 F. ou 413 J. L.) et le gardénal, le narcosal, l'évipan. Les éthers phénoliques, notamment le thymoxyéthyldiéthylamine (F. 929), exercent une action de protection contre l'intoxication histaminique ; les dérivés du dioxane sont peu actifs ou inactifs. Il semble y avoir une relation entre cette action et l'action adrénolytique de ces substances sur l'intestin isolé (23). La même substance (F. 929) exerce une action protectrice vis-à-vis du choc anaphylactique chez des cobayes sensibilisés au sérum de

(1) Barry (D.-T.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 55, 1937, 385-401.

(2) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1009-1011.

(3) Cachera (R.) et Fauvert (R.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 381-385.

(4) Hazard (R.), Cheymol (J.) et Quinquaud (A.), *Ann. physiol. physic. chim.*, 14, 1938, 539-542.

(5) Hazard (R.), Cheymol (J.) et Quinquaud (A.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 391-392.

(6) Hazard (R.), Cheymol (J.) et Quinquaud (A.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 612-616.

(7) Hazard (R.), Cheymol (J.) et Quinquaud (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 62, 1939, 14.

(8) Hazard (R.), Cheymol (J.) et Quinquaud (A.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 529-532.

(9) Hamet (R.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 52, 1936, 138-141.

(10) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 972-976.

(11) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 402-407.

(12) Harvier (P.), Bariéty (M.) et Kohler (D.), *Paris méd.*, 1938, mai, 1-7.

(13) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 185-188.

(14) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *Paris méd.*, 1939, n° du 13 mai 1939.

(15) Knallinsky (A.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 8, 1938, 821-824.

(16) Hamet (R.), *Bul. Acad. méd.*, 103, 1939, 274-281.

(17) Lévy (J.) et Olsricka (L.), *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 899-902.

(18) Villaret (M.), Justin-Besançon (L.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1937, 806-807.

(19) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 829-830.

(20) Bariéty (M.) et Kohler (D.), *Ann. méd.*, 43, 1938, 285-306.

(21) Daels (J.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 989-991.

(22) Sivadjian (J.), *Anesthésie et analgésie*, 3, 1937, 315-329.

(23) Bovet (D.) et Staub (A.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 547-549.

cheval (1). Les propriétés nicotiniques du J. L. 407 ont été étudiées par Bacq (2), Justin-Besançon et Denyse Kohler (3). Les eaux calciques et magnésiennes de Capvern exercent une action antagoniste non réciproque vis-à-vis des phénoxyéthylamines (4). Les phénoxyéthylamines (J. L. 407, 408, 416), comme l'yohimbine et le gravitol, produisent chez le chien une augmentation du nombre des leucocytes et des granulocytes sans influencer le taux des globules rouges (5).

De nouvelles substances appartenant à cette série ont été préparées et étudiées par Yoshitoshi Yake (6). Bovet Simon et Druey ont examiné 11 hydroxyphénoxyéthylamines : les amines secondaires sont plutôt adrénolytiques, non nicotiniques ou sympathomimétiques ; les amines tertiaires, généralement nicotiniques, non adrénolytiques, se rapprochent de l'hordénine (7) ; certaines sont à la fois adrénolytiques et nicotiniques.

b. *Dérivés des dioxanes.* — Deux substances de cette série ont particulièrement retenu l'attention des pharmacologues : ce sont le F. 883 (diéthylaminométhyl-2-dioxane) et le F. 933 (pipéridinométhyl-2-benzodioxane).

Wierzuchowski (8), Melville (9) examinent l'action vaso-motrice ; Shen (10), Lissak (11) étudient l'action cardiaque ; Shen (12) observe la réaction pupillaire du F. 933 ; ces auteurs confirment Bacq et Fredericq et précisent l'action adrénolytique et non sympatholytique de ce dérivé. L'ensemble des propriétés pharmacodynamiques classiques des F. 883 et F. 933 sont rapportées par Bovet et Simon (13). Le F. 933 inverse les effets de l'adrénaline sur les artères cutanées (14, 15), le F. 933, comme la cocaïne, paralyse les neuro-récepteurs du sinus carotidien (16). La spartéine peut faire reparaître partiellement les effets hypertenseurs et les effets vaso-constricteurs rénaux abolis par le F. 883 ou le F. 933 ; cette action est renforcée par l'éphédrine (17). Le F. 883 et le F. 933 exercent (appliqués localement sur le ganglion cervical supérieur du chat) une action nicotinique paralysante (18). Jourdan et Barrier ont montré que les F. 883 et F. 933 sont adrénalino-sécréteurs indirectement par l'hypotension qu'ils engendrent, et directement par action propre sur la médullo-surrénale (19).

Le F. 933 inverse l'action de l'adrénaline sur le cœur de seiche (20). Les F. 883 et F. 933 inversent la tachycardie adrénalinique chez le lapin, alors qu'ils sont, dans ce cas, sans action chez le chien (21). Le F. 883 influence l'action de l'adrénaline sur les coronaires (22). Le F. 883, qui chez l'homme s'avère efficace dans l'angine de poitrine (23, 24), exerce sur les lésions provoquées du myocarde une action curative, d'ailleurs peu importante, qui est due partiellement à une amélioration de la circulation intracardiaque et probablement à une action directe sur la fibre musculaire (25). Les F. 883 et F. 933 s'opposent à la fibrilla-

(1) STAUB (A.-M.) et BOVET (D.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1937, 818-821.
(2) BACQ (Z.-M.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 52, 1936, 471.
(3) JUSTIN-BESANÇON (L.) et KOHLER (D.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 912-915.
(4) VILLATER (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), KOHLER (D.) et GOLDBERGER (E.), *Ann. Inst. hydrol. climat.*, 11, 1937, 1-12.
(5) BARIÉTY (M.) et KOHLER (D.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 754-757.
(6) YOSHITOSHI YAKE, *Osaka Igk. Z.*, 35, 1936, 131-138 et 1511-1515.
(7) BOVET (D.), SIMON (A.) et DRUEY (J.), *C. R. Soc. biol.*, 120, 1935, 690-693, et *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 56, 1937, 33-47.
(8) WIERZUCHOWSKI (M.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 59, 1938, 1-29.
(9) MELVILLE (K.-I.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 59, 1937, 317-327.
(10) SHEN (T.-C.-R.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 274-275.
(11) LISSAK (K.), *Am. J. Physiol.*, 124, 1938, 62-65.
(12) SHEN (T.-C.-R.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 58, 1938, 484, et *Ann. Physiol. physico-biol.*, 14, 1938, 621-622.
(13) BOVET (D.) et SIMON (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 15, 1937, 48-49.
(14) MALMEJAC (J.) et DESANTI (E.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 542-546.
(15) MALMEJAC (J.) et JONESCO (G.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 546-549.
(16) WIERZUCHOWSKI (M.) et BIELINSKI (Z.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 269-270.
(17) HAZARD (R.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1937, 515-517.
(18) BACQ (Z.-M.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 52, 1936, 473.
(19) JOURDAN (F.) et BARRIER (R.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1021-1023.
(20) KRUTA (V.), *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 397-399.
(21) BOVET (D.) et SIMON (A.), *C. R. Soc. biol.*, 119, 1935, 1333-1335.
(22) DANIELOPOLU (D.) et MARCOU (I.), *C. R. Ac sci.*, 206, 1938, 692-694.
(23) CLERC (A.), STERNE (J.) et LENOIR (J.-P.), *Presse méd.*, 1938, 1553-1554.
(24) STERNE (J.), *Ann. Med.*, 42, 1937, 541-560.
(25) STERNE (J.), BOVET (D.) et LENOIR (J.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 207-209.

tion ventriculaire causée par l'adrénaline chez le chien chloroformé (1).

Le F. 883 et le F. 933, comme l'ergotamine, inversent l'apnée adrénalinique et l'apnée provoquée par les sympathomimétiques chez le chien (2) et le lapin (3), et empêchent la dilatation des bronches par l'adrénaline et l'artérénol (4).

Le F. 883 a été dédoublé en ses deux isomères optiques (5) ; le rapport entre leur toxicité respective est 1/2, tandis que le rapport de leur activité adrénolytique est 1/6 ; l'isomère gauche paraît agir plus électivement que l'isomère droit (6). Il en est de même sur la diurèse aqueuse ; l'isomère gauche s'oppose dans une bien plus grande mesure que l'isomère dextrogyre à l'accroissement du flux urinaire après l'ingestion d'eau, ainsi qu'à la réduction des teneurs de l'urine en chlore et en urée (7).

Le F. 933 a une action analogue sur la diurèse (8). Il agit sur la sécrétion sous-maxillaire comme antagoniste de l'adrénaline (9). Le F. 933, qui provoque le relâchement de la fibre lisse de l'intestin isolé de cobaye, diminue et parfois inverse l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin (10) ; son pouvoir adrénolytique sur l'intestin isolé de cobaye et de lapin est plus intense que celui du F. 833 (11). Le F. 933 augmente la mobilité de l'intestin isolé de cobaye, de lapin (12), de chatte (13) ; cette substance inhibe à faibles concentrations les effets de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye (14).

Les dérivés du dioxane s'opposent à l'action mydriatique que l'éphédrine provoque sur l'œil de souris, mais moins complètement qu'à celle qui suit l'instillation d'adrénaline ; ils sont plus actifs que les dérivés des coumarones ou que les phénoxyéthylamines (15). Le F. 933 exerce sur l'œil énucléé de grenouille un effet myotique durable, il diminue sans l'inverser l'effet mydriatique de l'adrénaline (16).

Le F. 933 produit chez le cobaye une baisse de la température et une augmentation des oxydations à la température de 16 à 20° (17). Ces effets sont moins nets si la température s'élève.

6° **Substances diverses.** — Certains alcaloïdes naturels (R. Hamet) retirés des Rubiacées (gambirine) ou des Apocynacées (ajmalmine) se voient reconnaître des propriétés voisines de celles des sympatholytiques. Toute une série de nouvelles substances, à noyaux divers, préparées dans le laboratoire de M. Fourneau, possèdent des propriétés sympatholytiques ou adrénolytiques (18)(19).

(A suivre.)

(1) SHEN (T.-C.-R.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 59, 1938, 243-251.

(2) ZUNZ (E.) et BONNYNS (R.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1937, 398-400, et *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 58, 1938, 108-128.

(3) HAZARD (R.), CHEYMOL et QUINQUAUD (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 62, 1939, 30.

(4) MELVILLE (K.-I.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 58, 1938, 129-138.

(5) TRÉFOUEL (M. et Mme) et DUNANT (Y.), *Bull. Sc. Pharm.*, 42, 1935, 459-466.

(6) BOVET (D.) et SIMON (A.), *Bull. Sc. Pharm.*, 42, 1935, 466-472.

(7) ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (O.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 282-284.

(8) MICHETTI (G.) et BARTOLINI (B.), *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 14, 1939, 104-106.

(9) CHAUCHARD (A. et B.), *C. R. Soc. biol.*, 118, 1935, 1175-1177.

(10) HAZARD (R.) et MOISSET DE ESPANES (E.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 59, 1938, 457-460.

(11) DAELS (J.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 989-991.

(12) DAELS (J.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 1109-1111.

(13) DAELS (J.), *Arch. Inter. Pharmac. Ther.*, 61, 1939, 113-122 !

(14) UNGAR (G.), PARROT (J.-L.) et BOVET (D.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 445-446.

(15) BOVET (D.) et SIMON (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 52, 1936, 413-431.

(16) MOISSET DE ESPANES (E.), *Arch. Inter. Pharmac. Ther.*, 49, 1938, 482-487.

(17) LOMBROSO (U.) et JORI (E.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 11, 1936, 686-687.

(18) BENOIT (G.) et BOVET (D.), *Bull. Sc. Pharm.*, 45, 1938, 104-106.

(19) Dans la première partie de l'article de Me JEANNE LÉVY, paru nos 38-39 de *Paris-médical* 23-30 septembre 1939, les fautes d'impression sont le fait de l'imprimerie et non de l'auteur.

A PROPOS D'UN CAS
D'HÉMORRAGIE MÉNINGÉE RÉCIDIVANTE CHEZ L'ENFANT

PAR

G.-L. HALLEZ
Ancien chef de clinique médicale infantile à la Faculté de Paris,

Les hémorragies méningées observées chez les enfants peuvent être *extradurales* ; c'est le cas de certains traumatismes du crâne lésant la méningée moyenne. Elles peuvent être *sous-durales*, et l'épanchement de sang paraît s'effectuer entre la dure-mère, doublée du feuillet pariétal de l'arachnoïde et le feuillet viscéral de celle-ci ; c'est ce qu'on observe dans la *pachyméningite du nourrisson*. Cette dernière affection atteint plus volontiers les enfants âgés de deux à six mois, entachés de syphilis héréditaire.

Dans l'un et l'autre de ces cas, la ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien qui ne contient pas de sang.

Les hémorragies méningées proprement dites qui intéressent les espaces *sous-arachnoïdiens* sont les plus fréquentes ; le liquide de ponction est alors plus ou moins teinté par le sang et le diagnostic est immédiatement posé.

La pathologie du nouveau-né, nous offre un exemple de cette dernière forme, mais nous ne reviendrons pas ici sur les hémorragies méningées d'*origine obstétricale*, dont la pathogénie a été bien mise en lumière par les accoucheurs ; elles accompagnent parfois des lésions encéphaliques assez graves.

Les enfants peuvent être atteints également d'**hémorragies méningées médicales**.

A. Dans un premier groupe, nous pouvons ranger certaines formes exceptionnelles de méningites tuberculeuses, certaines réactions des méninges au cours des encéphalites compliquant les fièvres éruptives, ou la névraxite épidémique (Léchelle et Alajouanine, Cordier, Lévy, Nové-Josserand), les manifestations méningées de quelques maladies hémorragipares (purpura, hémogénie et plus exceptionnellement hémophilie).

B. Il existe d'autres hémorragies méningées qui reconnaissent pour origine une malformation vasculaire, telle qu'un *angiome cérébral*. Cushing et Bailey, Olivecrona et Tonnis ont signalé l'hémorragie sous-arachnoïdienne chez les sujets porteurs d'angiomes, et présentant, d'autre part, de la céphalée, des crises d'épilepsie jacksonienne ou de l'hémiplégie. Récemment, le professeur Clovis Vincent, Edward Hartmann et René Delaitre (1) ont montré, à l'occasion de deux observations personnelles, que les hémorragies méningées récidivantes constituaient parfois le seul symptôme de cette affection. Elles se répètent à intervalles variables, de quelques mois à quelques années (à dix ans, à onze ans, à dix-huit ans dans le premier cas ; à huit ans, à vingt-deux ans, à trente-huit ans dans le second).

Souvent les vaisseaux rétiniens ont un aspect angiomateux, la radiographie du crâne montre la présence de calcifications. L'angiographie cérébrale permet seule, en général, de faire le diagnostic.

C. Enfin, dans un troisième groupe, nous pouvons réunir certaines *hémorragies méningées spontanées, curables*, parfois *récidivantes*, mises en évidence par Follet et Chevrel, et qui, pour H. Schæffer, seraient souvent en rapport avec la syphilis héréditaire (2).

En réalité, cette étiologie n'est pas toujours en cause, et il existe des cas d'hémorragies méningées récidivantes des jeunes sujets, qui paraissent imputables à une fragilité locale des capillaires, à des adhérences occasionnées par une première effraction vasculaire, à des lésions d'arachnoïdite, ou peut-être encore à une méningite légère, irritative et persistante dont la véritable origine n'est pas connue.

Nous avons eu l'occasion de suivre un enfant qui présente une de ces formes à rechutes et dont l'observation nous paraît instructive :

Observation. — B. B..., premier enfant, né le 18 février 1927, à terme, après une grossesse normale. Accouchement laborieux, position O. I. D. P. Forceps. L'enfant naît « étonné ». Grosse bosse séro-sanguine sans céphalématome. Ranimé par frictions. Poids, 3kg,500. Deux jours après, ictère léger, banal, du nouveau-né, selles normales. On constate cependant une légère raideur de la nuque ; l'enfant crie fréquemment.

Le *21 février*, la température centrale s'élève à 39°,5, la raideur est plus marquée au niveau de la nuque, membres inférieurs en hyperflexion. Pouls à 86 (ce qui est peu pour cet âge et en regard de la température) ; l'enfant crie plus fréquemment encore.

Une ponction lombaire permet de recueillir un

(1) Cl. Vincent, E. Hartmann et R. Delaitre, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 54e année, n° 20, juin 1938.

(2) H. Schaeffer, Le rôle de la syphilis héréditaire dans l'étiologie des hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes spontanées (*Presse médicale*, 1927, n° 40).

liquide xanthochromique légèrement hypertendu ; l'examen cytologique montre qu'il existe, en outre, de nombreuses hématies et de la bilirubine ; pas de coagulation. Amélioration rapide des contractures et de l'agitation, la température redevient normale, l'enfant tette normalement.

Le *25 février*, aucune séquelle d'hémorragie méningée appréciable cliniquement. Ictère presque disparu. Pas de ponction lombaire.

Croissance pondérale normale. Allaitement mixte.

A l'âge de deux mois, le nourrisson pèse $5^{kg},090$. Allaitement mixte bien supporté ; examen absolument normal.

Pendant toute la première enfance, on ne constate aucune anomalie dans le développement du système nerveux ; pas de convulsions.

A un an, le jeune B... fait ses premiers pas, il marche correctement à treize mois, le réflexe cutané plantaire est en flexion des deux côtés à partir du dixième mois, les réflexes tendineux sont normaux. On note seulement un peu d'excitabilité quand on s'occupe trop de lui, le signe de Chvosteck est positif à partir de la fin de la première année et persiste pendant plusieurs mois, malgré un traitement par le chlorure de calcium et le stérogyl.

A vingt mois, l'enfant est propre, nuit et jour.

A trente mois, il pèse $13^{kg},500$ et a ses vingt dents.

Les tests de Binet et Simon permettent de conclure à un développement très normal de l'intelligence.

Jusqu'en décembre 1934, c'est-à-dire jusqu'à l'âge de sept ans et dix mois, on ne constate absolument rien d'anormal du côté du système nerveux. L'enfant a subi à trois ans une ablation de végétations adénoïdes.

(L'étude de la coagulation sanguine et du temps de saignement n'a rien décelé d'anormal. Dans les jours qui ont précédé l'intervention, la formule hémoleucocytaire est normale.)

Une otite moyenne suppurée, traitée par paracentèse, et rapidement guérie, en avril 1933, n'a pas été accompagnée de convulsions.

Sans aucun symptôme prémonitoire, au cours de *la nuit du 9 au 10 décembre 1934*, l'enfant est pris brusquement de vomissements, de maux de tête violents ; il existe de la contracture de la nuque, une hyper-réflectivité tendineuse très nette des membres inférieurs, avec signe de Kernig. La température oscille pendant quelques jours, entre 37°,4 et 38°,5. Le pouls bat entre 68 et 72.

Une ponction lombaire pratiquée le 10 décembre donne les résultats suivants :

Liquide légèrement hypertendu, de couleur rosée, et uniformément coloré (épreuve des trois tubes), incolore après centrifugation. Pas de bacilles de Koch ; on ne constate, d'ailleurs, aucun microbe à l'examen direct. Des tubes de gélose et de bouillon ascite, ensemencés avec le liquide centrifugé, restent stériles après quarante-huit heures. Examen cytologique.

Dix-huit leucocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte, paraissant ne pas provenir uniquement du sang. Polynucléaires, 60 p. 100 ; lymphocytes, 40 p. 100.

Nombreux globules rouges : 8 750 par millimètre cube à l'hématimètre de Hayem.

Albumine : 0,30 par litre.

Sucre : 0,85 par litre.

Globuline : réaction de Pandy négative. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont négatives dans le sang.

Dans les urines : ni glucose, ni acétone, ni acide diacétique, mais présence d'albuminurie : $2^{gr},80$ par litre.

Dans la nuit du 11 au 12 décembre, l'enfant est repris de céphalée violente lui arrachant des cris perçants, il vomit à plusieurs reprises, puis s'endort épuisé.

Le *16 décembre*, il s'éveille en appelant sa mère, les yeux révulsés, prononce des paroles incohérentes, il a de l'incontinence des matières. Le pouls est à 68, la température à 37°,5. Après quelques heures de somnolence, la situation s'améliore, le malade est plus calme, mais la raideur de la nuque est encore nette, le Kernig moins marqué.

Une deuxième ponction lombaire pratiquée cinq jours après la première permet de recueillir un liquide non hypertendu, légèrement xanthochromique, ne contenant plus que de très rares hématies.

Le professeur Robert Debré, qui examine le petit malade avec nous, confirme le diagnostic d'hémorragie méningée d'origine non infectieuse, et nous n'établissons qu'une relation de coïncidence avec l'hémorragie méningée de la naissance qui pouvait être d'origine obstétricale et provoquée par le travail laborieux et l'extraction au forceps.

Le huitième jour, après le début de ces accidents, l'enfant se lève, il ne présente plus aucun trouble apparent, il est souple, marche correctement ; l'examen du système nerveux ne montre aucune séquelle de lésion nerveuse. Les réflexes, les mouvements volontaires, la sensibilité, la démarche sont normaux. L'albuminurie a disparu.

Jusqu'en *août 1935*, on ne constate absolument rien d'anormal ; à cette époque, l'enfant, étant en vacances au bord de la Méditerranée, est pris de céphalée, de vomissements, de fièvre éphémère à 39°, s'accompagnant de raideur de la nuque ; les accidents durent trois jours environ et sont attribués par le médecin appelé près du malade à une simple insolation. Pas de ponction lombaire.

La mère, qui nous raconte l'histoire de cette indisposition après les vacances, ne peut s'empêcher de rapprocher les troubles constatés en août 1935 de ceux que nous avons observés en décembre 1934.

Quoi qu'il en soit, l'état général de l'enfant est excellent en octobre 1935. A huit ans et demi, il pèse $26^{kg},300$ et mesure $1^{m},30$. L'examen du système nerveux est normal. Du point de vue psychique, cependant, on note un peu d'excitation, surtout le soir, avec insomnies fréquentes ou cauchemars.

Le *10 novembre 1935*, l'enfant a deux vomissements dans la nuit, qui se répètent le lendemain, vomissements sans efforts. Température, 37°,3. Un peu de raideur de la nuque, regard vague, somnolence, céphalée, léger délire. Les vomissements se répètent les jours suivants, jusqu'à dix ou douze fois par jour ; ils sont plus fréquents le matin au réveil. La céphalée, persistante et violente, présente des paroxysmes. Il existe de petits épisodes confusionnels. On constate, dès le troisième jour, un torticolis avec inclinaison de la tête vers la droite ; toute tentative de redressement provoque des douleurs de tête plus violentes; il s'agit d'une attitude antalgique, adoptée par se malade. Nous pensons, dès lors, à la possibilité d'une tumeur cérébrale et réclamons un examen de fond d'œil.

Le *18 novembre*, le Dr Lenoir ne constate, après dilatation atropinique, aucune modification du fond d'œil, en particulier, aucune lésion de la papille ou de la macula.

Champ visuel normal, chromatopsie normale. Acuité visuelle gauche normale ; à droite, elle atteint environ 5/10, mais cette amblyopie est due à un fort astigmatisme myopique non corrigé.

Après quelques jours d'amélioration nette, l'enfant est repris de vomissements le matin du 29 novembre, au réveil, de torticolis, de vertiges et de troubles de la démarche : celle-ci est ébrieuse et le malade est nettement entraîné vers la droite. Dans la station verticale, l'équilibre ne peut être conservé que les jambes écartées ; pas de Romberg. Cette astasie-abasie cérébelleuse ne s'accompagne pas d'hypermétrie, il n'y a pas de tremblement intentionnel, pas d'adiadococinésie appréciable.

Devant ce syndrome d'hypertension intracranienne avec quelques signes de la série cérébelleuse et malgré l'absence de stase papillaire, nous n'osons pas pratiquer de ponction lombaire et nous demandons l'avis du professeur Clovis Vincent.

Le 3 décembre 1935, celui-ci voit l'enfant et constate, à ce moment, que le fond d'œil droit présente un œdème papillaire au début.

La céphalée et la raideur persistantes, les signes

cérébelleux confirment bien l'impression d'une tumeur cérébrale de la fosse postérieure droite. On pratique une fois par jour une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes de sulfate de magnésie à 15 p. 100 et on donne un lavement de cette même substance, pendant quatre jours consécutifs.

Le *8 décembre*, le syndrome d'hypertension est très amélioré, mais le professeur Clovis Vincent et l'ophtalmologiste observent de la stase papillaire des deux côtés, plus marquée à droite.

L'enfant, cependant, ne souffre plus et paraît revenir à l'état normal. Dans les jours suivants, on pratique une ventriculographie qui montre une dilatation du troisième ventricule, et une radiographie du crâne mettant en évidence une légère distension des sutures craniennes.

Le *17 décembre 1934*, la stase papillaire, les signes cliniques observés, les résultats de la ventriculographie et de la radiographie du crâne, commandent l'intervention chirurgicale, qui est pratiquée ce jour par le professeur Clovis Vincent et le Dr David.

Large craniectomie de la région occipitale pratiquée en position ventrale, sous anesthésie locale, bien supportée, sans incidents de chute de pression artérielle ni d'hémorragies. On découvre sur la convexité de l'hémisphère cérébelleux droit, immédiatement au-dessus du trou occipital, et à un centimètre et demi environ du vermis, un foyer de méningite séreuse circonscrite, d'arachnitis kystique ayant à peu près les dimensions d'un demi-œuf de moineau et qui explique les accidents de blocage cérébro-spinal, les signes d'hypertension intracranienne et le syndrome cérébelleux.

Suites opératoires assez normales, en dehors d'une hyperthermie passagère et d'une éruption scarlatiniforme prurigineuse, provoquée par le gardénal administré à fortes doses.

Le malade est levé vers le dixième jour et présente, pendant quelque temps, un état vertigineux lorsqu'il change de position assez brusquement, et un peu de céphalée, avec sommeil nocturne assez troublé, alors qu'il repose mieux pendant la journée.

Le *8 février 1935*, le jeune malade, qui sort depuis une quinzaine de jours, est examiné de nouveau par l'oculiste : champ visuel normal de chaque côté. Acuité visuelle normale à gauche. Réduite à 3/10 du côté droit avec astigmatisme très accusé. L'examen du fond d'œil est presque normal ; il persiste cependant un peu de dilatation veineuse, surtout à droite.

L'enfant, qui a maintenant neuf ans, mesure $1^{m},335$, pèse $28^{kg},700$, se porte bien, ne souffre plus de la tête et dort bien. La démarche est normale, on ne constate plus aucun symptôme de la série cérébelleuse, aucun vertige, la souplesse du cou et du rachis est parfaite. Réflexes tendineux et cutanés normaux. Tonicité musculaire, motilité volontaire et sensibilité normales. Pouls oscillant entre 92 et 96. Tension artérielle au Vaquez-Laubry 12 et 8. Ni glycosurie, ni albuminurie.

Malgré l'absence de spécificité clinique et sérologique (le père a, d'ailleurs, contracté un accident primitif depuis la naissance du malade, et a contaminé sa femme), le professeur Vincent a prescrit un traitement d'une vingtaine de piqûres de cyanure de mercure, qui sera repris après un intervalle de six mois.

Depuis cette époque, *jusqu'en août 1938*, aucun trouble nerveux n'est à signaler. En avril 1938, il est opéré d'appendicectomie par le Dr Lébovici, à la suite d'une crise aiguë. L'appendice enlevé présente des lésions manifestes d'inflammation prédominant au niveau de sa moitié distale, assez nombreux ganglions dans l'angle iléo-cæcal. Suites opératoires normales.

Le *3 août 1938*, le jeune B..., qui a onze ans, est repris de vertiges, de vomissements, avec céphalée et contracture de la nuque avec léger Kernig. Le Dr David, qui voit le malade pendant notre absence, fait une ponction lombaire et constate de nouveau l'existence d'une hémorragie méningée : liquide légèrement hypertendu, xanthochromique, mais contenant encore de nombreuses hématies dans le culot de centrifugation.

Traces d'albumine dans les urines.

Fin septembre 1938, nous revoyons le malade : 38 kilogrammes, $1^{m},48$, aucune séquelle du côté du système nerveux. Pas de céphalées. Examen du fond d'œil normal des deux côtés.

En *février 1939*, signes de puberté un peu précoce ; à onze ans et demi, on constate un développement rapide des organes génitaux, une toison pubienne déjà importante. Instabilité nerveuse, avec émotivité, mais le sujet ne se plaint de rien et travaille avec facilité.

Le *8 avril 1939*, à l'âge de douze ans et deux mois, nous assistons à une nouvelle hémorragie méningée, cette fois très importante. Pendant la nuit, l'enfant appelle sa mère, se plaint d'une violente céphalée, vomit et dit qu'il a l'impression qu'il « commence une nouvelle crise comme les précédentes ». Un quart d'heure plus tard, il est dans le coma. Appelé près du malade, nous pratiquons une ponction lombaire qui ramène un liquide hypertendu et très hémorragique. Le pouls est ralenti, aux environs de 60, et la température centrale est à $38^{o},5$. Albuminurie importante. Signe de Babinski net des deux côtés. Réflexe de défense. Après quelques heures, le malade sort de son coma ; la céphalée persiste quelques jours encore ainsi que les vertiges, la contracture de la nuque et une hyper-réflectivité tendineuse des membres inférieurs. (Anthéma et chlorure de calcium, repos absolu.)

Une deuxième ponction lombaire faite huit jours après la première permet de recueillir un liquide xanthochromique contenant de rares hématies. L'albuminurie a disparu.

Le fond d'œil est normal. L'enfant se lève le quatorzième jour et reprend peu à peu sa vie normale.

Examiné un mois après ce dernier accident par le professeur Clovis Cincent et par nous-même, il ne présente aucun symptôme appréciable de lésions cérébro-méningées.

En *août 1939*, le jeune B... paraissait toujours en excellente santé.

Voici donc un enfant né à terme, de parents bien portants, qui présente, dans les premiers jours de la vie, une de ces hémorragies méningées d'origine obstétricale, assez banale quant aux circonstances dans lesquelles elle se produit, avec sa symptomatologie classique, et associée à un ictère physiologique du nouveau-né.

La syphilis héréditaire semble étrangère à ces manifestations; en effet, la réaction de Bordet-Wassermann a été négative dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien à l'âge de sept ans, et, ce qui a plus de valeur, les parents ont été atteints d'une syphilis acquise, conjugale, deux ans après la naissance de cet enfant, ce qui suppose très vraisemblablement un terrain, indemne jusque-là, de toute spécificité.

Le bon état de la santé, la croissance normale au cours de la première enfance, l'absence totale de séquelles nerveuses organiques ou psychiques, ne laissaient prévoir aucun retour d'hémorragie méningée.

Vers l'âge de trois ans, un examen du sang ne montre rien d'anormal au point de vue du temps de coagulation, qui n'est pas plasmatique. Le temps de saignement n'est pas modi-

fié non plus. On peut éliminer l'hémophilie et l'hémogénie ; il n'y a jamais eu de manifestations de purpura. Ainsi donc, dans les antécédents personnels et héréditaires, on ne trouve aucune manifestation clinique de dyscrasie hémorragipare chronique.

A l'âge de sept ans, deuxième hémorragie méningée, celle-ci spontanée avec ses signes cliniques habituels de contracture, de céphalée intense, d'excitation encéphalitique, hyperréflectivité tendineuse, fièvre passagère, pouls ralenti et albuminurie massive et transitoire.

A huit ans, des accidents semblables se reproduisent, et, bien que leur véritable origine n'ait pas été contrôlée par la ponction lombaire, il y a tout lieu de croire à l'identité des phénomènes observés.

Trois mois plus tard : syndrome d'hypertension intracranienne avec arachnoïdite de la fosse cérébelleuse droite et qui paraît avoir les rapports les plus étroits avec les accidents récents.

A onze ans et, enfin, à douze ans et demi, nouvelles hémorragies méningées d'importance variable et qui ne laissent après elles aucun signe de lésion organique du système nerveux.

Ni la radiographie du crâne, ni l'aspect des vaisseaux rétiniens, ni surtout l'examen direct de l'encéphale au moment de l'intervention du professeur Clovis Vincent, ne permettent de rattacher cette forme d'hémorragie méningée à l'existence d'un angiome cérébral, qui s'accompagne d'ailleurs, assez souvent, de crises d'épilepsie jacksonienne ou d'hémiplégie.

Nous ajouterons que la tension artérielle, normale, ne permet pas d'identifier ces hémorragies méningées à celles qu'a décrites Vaquez, chez les adultes hypertendus, sous le nom imagé d' « épistaxis méningées ». L'approche de la puberté paraît, au contraire, favoriser l'éclosion ou le retour des accidents.

Il semble donc logique de classer cette observation dans le groupe des *hémorragies méningées récidivantes des jeunes sujets*, de nature indéterminée, et qui s'expliquent peut-être par une fragilité spéciale des capillaires des espaces arachnoïdiens ou qu'une première atteinte rend plus vulnérables, au niveau d'un ancien foyer d'arachnoïdite. Quoi qu'il en soit, de telles formes cliniques sont assez rarement observées et l'avenir de ces malades est particulièrement compromis.

LE SULFATE DE BENZÉDRINE EN THÉRAPEUTIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE

PAR

le Dr Louis IZAC
Médecin-chef
à l'hôpital psychiatrique de Montdevergues (Vaucluse).

Nous avons eu l'occasion d'expérimenter dans notre service, à l'hôpital psychiatrique de Montdevergues, le sulfate de phényl 1-amino 2-propane désigné plus communément sous le nom de sulfate de benzédrine, benzédrine, ou encore ortédrine. Ce médicament fut préparé synthétiquement pour la première fois par Hartung et Munch, aux États-Unis d'Amérique, en 1931. Son action sur le psychisme ne fut remarquée que plusieurs années après par des auteurs américains. Il n'est connu dans nos pays que depuis peu de temps, et nous avons pu l'expérimenter sous la désignation de produit 2194 R. P. avant qu'il soit spécialisé en France.

Assez voisin de l'adrénaline et de l'éphédrine, le sulfate de phényl 1-amino 2-propane, que les auteurs étrangers désignent plus volontiers sous le nom de sulfate de benzédrine, est un excitant du système sympathique qui mérite de prendre place dans la thérapeutique neuro-psychiatrique courante. Nous n'insisterons pas sur les effets du produit sur la circulation générale (augmentation passagère de la tension artérielle à la dose de 20 milligrammes, peu d'action à la dose de 10 milligrammes), sur la respiration, sur la glycémie, (hyperglycémie nette avec des doses voisines ou supérieures à 20 milligrammes, peu de modifications avec dix milligrammes), sur les muscles lisses (action antispasmodique), etc.

Plus importantes, à notre point de vue de Neuro-Psychiatre, sont les modifications du métabolisme basal, et l'action sur le système nerveux central : stimulation nette de l'activité intellectuelle, avec facilité d'élocution, idéation accrue, évocation plus facile des souvenirs, atténuation de la torpeur et de l'hypersomnie, disparition de la viscosité mentale, sensation caractéristique d'euphorie et de bien-être, diminution ou disparition de l'asthénie physique et psychique. Le malade traité par la benzédrine s'aperçoit assez rapidement de cette modification de son activité psychique, et

nous pensons qu'il ne s'agit pas d'une impression purement subjective, ou d'une modification par suggestion. En effet, tous nos sujets traités en milieu hospitalier ou à l'occasion des consultations gratuites ignoraient le nom du produit et souvent même ne savaient pas qu'ils absorbaient un produit nouveau. Nous avons également utilisé les tests classiques de Binet et Simon et de Schuler Claparède pour mesurer en quelque sorte les capacités d'attention et de mémoire de certains malades avant et après le traitement par la benzédrine, et les résultats obtenus ont confirmé la stimulation de l'activité intellectuelle. Nous avons pu enfin vérifier sur nous-même l'action sur le psychisme du sulfate de benzédrine. Dans quelques cas, nous avons observé une élévation légère de la température centrale, ce qui n'est pas surprenant en raison de l'augmentation des combustions qui se rapproche un peu de celle produite par le dinitrophénol.

Introduite dans la thérapeutique courante des neuro-psychiatres américains en 1933, la benzédrine s'est répandue rapidement en Amérique au point qu'elle fut utilisée par les étudiants pour le doppage en vue des examens. La sensation de bien-être, d'euphorie, d'assurance, d'aisance qu'elle procurait, fut ainsi mise à profit, non sans danger d'ailleurs, car son emploi doit être contrôlé médicalement, par les étudiants ayant à passer des examens ou des concours.

Nous avons utilisé le sulfate de phényl 1-amino 2-propane dans notre service, à l'hôpital psychiatrique de Montdevergues et chez des psychopathes traités en consultation gratuite de neuro-psychiatrie, ainsi que chez quelques malades en clientèle privée depuis que le sulfate de benzédrine est à la disposition des praticiens. Nous avons toujours constaté l'action sur l'asthénie, sur l'aboulie, le malade éprouvant le plus souvent une sensation très nette d'euphorie, de jovialité, de bien-être, d'aisance, d'optimisme ; le sujet traité ne sent plus aussi facilement la fatigue physique et n'est plus las au moindre effort ; sa capacité de travail est accrue ; les états de torpeur, de nonchalance, la répugnance à l'effort sont presque toujours influencés.

C'est principalement dans les états dépressifs neuro-psychasthéniques que ces modifications appréciables sont obtenues assez rapidement ; mais, avec l'accoutumance, l'action du sulfate de benzédrine paraît s'atténuer chez ces sujets, d'une manière d'ailleurs très variable avec chaque individu, d'où l'intérêt des cures discontinues, avec interruption de la médication pendant quelques jours ; cette cure discontinue sera la règle dans tous les petits états psychopathiques où le sujet peut être considéré comme subnormal.

Dans les petits états dépressifs des cyclothymiques, la benzédrine est également indiquée et donne des résultats favorables ; mais, dans les états mélancoliques de la psychose maniaque et dépressive, il faudra être très prudent et surveiller très attentivement le traitement ; on ne pourra essayer la cure qu'en milieu hospitalier, et il faudra toujours craindre le déclenchement d'un épisode anxieux ou d'un accès d'agitation. On s'abstiendra dans la mélancolie anxieuse et dans tous les cas d'anxiété prédominante. Tous les cas de mélancolie d'involution, si rebelles à toute thérapeutique, n'ont jamais été modifiés dans notre statistique personnelle, et il est inutile, pour ne pas déconsidérer le produit, de l'utiliser dans cette forme clinique de la mélancolie. Dans les accès dépressifs en voie d'amélioration, la benzédrine trouve son indication au décours de l'accès pour précipiter l'évolution favorable déjà amorcée par une autre médication.

Dans les formes dépressives de la démence précoce, ainsi que dans les formes dépressives de la paralysie générale, les résultats ont toujours été nuls.

Dans les troubles mentaux post-encéphalitiques et dans les séquelles neurologiques de l'encéphalite, nous avons souvent observé la disparition ou l'atténuation marquée de la viscosité mentale des sujets traités régulièrement par des doses moyennes variant de 5 à 20 milligrammes, la dose optima étant fixée par tâtonnement ; la rigidité, l'hypertonie, le tremblement, les crises de « regard au ciel » disparaissent presque toujours. Nous avons observer un seul échec dans le cas de crises oculogyres, mais un appoint pithiatique certain laissait quelques doutes sur la sincérité du patient, qui paraissait reproduire ses crises par habitude. La narcolepsie encéphalitique ne résiste pas au sulfate de benzédrine ; ce produit doit remplacer l'éphédrine qui était jusqu'à ce jour le meilleur antinarcoleptique connu.

Nous avons essayé également, avec quelques résultats intéressants, le sulfate de benzédrine pour modifier l'état de torpeur des épileptiques prenant de fortes doses de barbituriques et

l'obnubilation fréquente de la plupart d'entre eux ; nous avions auparavant l'habitude de prescrire dans ce but l'éphédrine sous la forme d'un comprimé de sanédrine.

Le traitement par le sulfate de benzédrine ne doit être institué que par le médecin, et il faudra toujours commencer par de petites doses, ce qui est très facile avec la présentation en comprimés de 5 milligrammes, fragmentables en deux parties, permettant ainsi de débuter par la dose minime de 2 milligrammes et demi. On pourra ainsi augmenter très progressivement la quantité administrée quotidiennement, en ayant soin de donner le produit le matin, et de toute façon toujours avant midi, afin d'éviter l'insomnie qui se produirait si on l'administrait dans l'après-midi ou dans la soirée. On se tiendra de préférence à des doses moyennes de 10 à 20 milligrammes, sans dépasser 30 milligrammes, bien que les neuro-psychiatres américains aient pu, dans certains cas, dépasser 100 milligrammes en augmentant très progressivement, pour atteindre même, dans un cas, la dose considérable de 200 milligrammes. En appliquant le traitement avec beaucoup de prudence, nous n'avons jamais eu à déplorer d'accidents sérieux. De petits incidents bénins s'observent parfois, mais ils ne sont pas plus alarmants que les petits malaises que l'on constate souvent avec l'adrénaline ou l'éphédrine et qui sont dus à l'action physiologique normale du produit ; on pourra ainsi observer : de la congestion de la face, une sensation de chaleur, un peu de catarrhe oculo-nasal, des tendances diarrhéiques, une augmentation des mictions, un peu d'éréthisme cardiaque, etc. Lorsque nos malades ont accusé de l'insomnie (par suite d'erreurs dans l'administration des comprimés), cette absence de sommeil était rarement pénible comme l'insomnie ordinaire, et le lendemain, malgré la nuit d'insomnie, le sujet n'était pas las et mal à l'aise comme on pourrait le craindre.

Certaines contre-indications majeures sont à respecter scrupuleusement : ce sont tous les cas d'hypertension nette, l'angor pectoris et les coronarites, les états d'excitation et d'agitation à type maniaque, les états anxieux. L'emploi du sulfate de benzédrine doit même, en tenant compte des précautions ci-dessus, être soumis à une surveillance médicale régulière, plus particulièrement chez les vieillards ou chez les sujets ayant des troubles cardiaques ; c'est pourquoi, d'ailleurs, nous ne l'avons prescrit à des gens âgés que dans notre service hospitalier. Une seule fois furent observés des accidents cardiaques à type pseudo-angineux, avec douleurs rétrosternales, irradiation dans le membre supérieur gauche, tendances au collapsus avec quelques extrasystoles à l'auscultation. Les auteurs anglais ont d'ailleurs étudié les effets toxiques du produit et insistent sur la gravité et la fréquence des accidents cardiaques, mais chez les personnes âgées seulement, et avec les fortes doses que les Anglais et les Américains ont l'habitude d'utiliser.

Depuis quelques semaines, nous expérimentons le sulfate de benzédrine dans l'éthylisme aigu, subaigu ou chronique, suivant l'exemple de E.-G. Reifenstein et Davidoff, qui ont publié en mai 1938 les excellents résultats obtenus dans le delirium tremens et l'alcoolisme aigu confusionnel ; deux cas de delirium tremens et deux cas de confusion mentale éthylique traités par nous ont été très rapidement améliorés ; quatre cas d'éthylisme chronique ne furent pas modifiés. Nos essais se poursuivent dans notre service hospitalier.

Depuis plus d'un an, nous avons traité par ce produit un peu plus de 25 malades dont 19 seulement répondaient aux indications normales de la benzédrine; ils peuvent se répartir comme suit (1) :

Syndromes neuro-psychasthéniques : 8. — Bons résultats: 6.

Syndromes dépressifs simples : 4. — Bons résultats : 2.

Syndromes mélancoliques (psychose maniaque dépressive) : 3. — Bons résultats : 0.

Troubles mentaux post-encéphalitiques : 3. — Bons résultats : 1.

Psychoses éthyliques aiguës : 4. — Bons résultats : 4.

Psychoses éthyliques chroniques : 4. — Bons résultats : 0.

L'ortédrine mérite donc bien de prendre place dans l'arsenal thérapeutique neuro-psychiatrique, qui se perfectionne chaque jour, justifiant de plus en plus l'expression déjà ancienne du professeur Claude : « la Psychiatrie qui guérit ».

(1) Le produit utilisé a été le sulfate de phényl 1-amino 2-propane spécialisé, sous le nom d'« ortédrine », chez Specia.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La chirurgie des hyperthyroïdies.

JEAN FIGARELLA (*Le Sud médical et chirurgical*, t. LXXI, août 1939, p. 514) a fait siennes les idées régnantes en Amérique sur la thérapeutique des hyperthyroïdies. Elles peuvent se résumer en quelques axiomes précis : indications dépendant des résultats fournis par le métabolisme basal, plus que de la morphologie de la glande ; préparation iodée et exérèses larges et précoces. En dehors du métabolisme basal — dont l'auteur s'exagère peut-être un peu la fidélité, — mais bien après lui, il attache une certaine importance, au point de vue des indications opératoires, à l'amaigrissement et à l'hyperthermie. Parmi toutes les opérations proposées, sont éliminées toutes les exérèses endocriniennes diverses, les résections sympathiques et même les ligatures thyroïdiennes, qui ne permettent d'obtenir rien de définitif. La thyroïdectomie totale et l'hémithyroïdectomie doivent être abandonnées, et la *thyroïdectomie subtotale* doit rester la seule méthode employée. C'est une ablation bilatérale de toute la partie du parenchyme qui n'avoisine pas la trachée ou les gros vaisseaux ; elle laisse un plan glandulaire postérieur qui protège les parathyroïdes et le récurrent, mais, pour éviter les récidives, ce plan doit être réduit au strict minimum.

Mais, et Figarella insiste sur ce mais, pour qu'il ne s'agisse pas d'une opération dangereuse, elle doit être minutieusement préparée :

1° En étudiant complètement le sujet pour choisir la période la plus favorable ;

2° En le désintoxiquant au préalable le plus possible ;

3° En augmentant sa résistance générale.

Pour cette préparation, la radiothérapie est à rejeter ; l'iode, soit iode ioduré, soit diiodotyrosine, régularise, au contraire, en une quinzaine de jours, la sécrétion thyroïdienne, et c'est de cette rémission qu'il faut profiter pour opérer. On ne négligera pas en même temps les sédatifs et parfois les toni-cardiaques, le repos et l'hygiène morale, et on opérera à l'anesthésie locale.

Avec ces précautions, la mortalité et les accidents sont devenus très rares, et les guérisons ou grandes améliorations atteindraient 85 à 95 p. 100.

Dans une revue d'ensemble, l'un des promoteurs les plus en renom de la chirurgie thyroïdienne, G. CRILE (*Medical Press and Circular*, n° 5236, 13 septembre 1939, p. 212) aboutit à des conclusions analogues. Toutefois, il est sensiblement moins optimiste, peut-être parce qu'il étend les indications opératoires à des cas qui seraient éliminés en France. Chez un certain nombre de malades, il fait, dans un premier temps, soit une ligature thyroïdienne (1 p. 100 des cas), soit une lobectomie (12 p. 100). Il attache la plus grande importance à rassurer le malade et à lui éviter les plus petites émotions. Pour prévenir la pneumonie post-opératoire, il conseille la tente à oxygène, mais, pour que le malade ne soit pas impressionné défavorablement, il la lui fait supporter pendant quelques minutes pendant chacune des journées précédentes. La morphine peut être d'un grand secours. Il emploie souvent l'anesthésie de base à l'avertine, en proportionnant la dose au taux du métabolisme. Pour éviter des réactions thyroïdiennes possibles après l'intervention, il continue l'iode pendant encore deux jours au moins.

C'est chez les sujets âgés, ou chez ceux porteurs d'un goitre intrathoracique, que l'on doit être particulièrement prudent : on évitera alors tous les médicaments dépresseurs ; l'anesthésie locale devient indispenpensable; l'on devra opérer en deux temps. Si les malades sont trop faibles pour éliminer le mucus bronchique, on recourra au drainage postural pendant une dizaine de minutes. Éventuellement, on les remontera par une transfusion.

M. POUMAILLOUX.

Thyroïdectomie totale chez les cardiaques.

Les indications et contre-indications de la thyroïdectomie sont encore très controversées depuis que LEVINE et BLUMGART y eurent recours pour la première fois. N.-V. JAGIC et O.-V. ZIMMERMANN-MEINZINGEL (*Munch. med. Wochr*, 10 et 17 février 1939, nos 6 et 7, p. 201 et 245), après avoir fait opérer 11 malades différents, sont très pessimistes quant aux résultats à en attendre. Encore se demandent-ils si les améliorations observées ne peuvent pas être mises sur le compte du traitement médical mis en œuvre en même temps.

Il s'est agi de 3 scléroses coronariennes graves, de 2 hypertensions artérielles essentielles, d'un cardiaque avec emphysème et bronchite chronique et d'une claudication intermittente d'origine artério-scléreuse. Seules paraissent avoir réellement bénéficié de la thyroïdectomie ceux des sujets chez lesquels les troubles d'origine réflexe ou vaso-constricteur jouaient le rôle important. Chez tous les malades, les signes de décompensation reparurent peu de mois après leur sortie de l'hôpital.

M. POUMAILLOUX.

Tuberculose oculaire.

La connaissance de la tuberculose oculaire est importante, même au point de vue médecine générale, car elle peut être le signe révélateur d'une tuberculose méconnue. F. SCHIECK (*Münch. med. Woch*, 24 février 1939, n° 8, p. 281) estime qu'il s'agit d'un ensemencement par voie sanguine, exception faite de la tuberculose des conjonctives. Ce qui est remarquable, c'est que la tuberculose de l'iris ne complique pas, comme on pourrait le croire, une tuberculose pulmonaire déjà avancée, mais qu'elle survient, au contraire, le plus souvent chez des sujets ne présentant que des lésions pulmonaires minimes. La pénétration des anti-corps immunisants ne se fait que difficilement dans l'œil, en raison de son irrigation relativement peu importante, ce qui explique sans doute la fréquence de ce genre de métastase. Après la localisation irienne, c'est celle du corps ciliaire que l'on observe le plus.

Le peu d'importance des lésions pulmonaires permet

de recourir à la tuberculinothérapie, mais on doit surveiller attentivement la possibilité d'apparition de réaction focale. L'auteur conseille, si l'on observe la formation de petits précipités en taches, d'injecter du sang dans la chambre antérieure après en avoir retiré une quantité correspondante d'humeur. Cette méthode a toujours donné des résultats remarquables. Naturellement, le traitement général ne sera pas négligé. On a conseillé également la radiothérapie, mais avec des résultats beaucoup plus douteux.

M. POUMAILLOUX.

A propos de jumeaux.

S. KAEDLECIK (*Bratislavske Lekarske Listy*, avril 1939, n° 4, p. 97) apporte une statistique portant sur 13 198 naissances pendant une période de dix années à la clinique gynécologique de Bratislava. Pendant cette période, on a constaté 248 grossesses gémellaires et 4 triples. La plupart de ces femmes étaient âgées de vingt-cinq à trente ans, ce qui est plus jeune que d'après d'autres statistiques; 7 seulement avaient dépassé la quarantaine. Une seule femme mourut de complications infectieuses ; encore le premier enfant était-il venu au monde avant l'arrivée de la mère à la clinique. Sur les 247 autres, 29 seulement restèrent hospitalisées plus de dix jours ; on peut donc en conclure à la rareté des complications puerpérales. Sur les 498 enfants, il eut 50 mort-nés (soit 10 p. 100), dont 26 macérés ; 48 moururent à la clinique, dont 45 prématurés et 3 à la suite de pneumonie. L'état ultérieur des enfants ne put être suivi que pour 99 d'entre eux. Il n'en ressort pas moins nettement que les grossesses gémellaires représentent indiscutablement un risque supérieur à la normale, tout au moins pour les enfants.

M. POUMAILLOUX.

Le problème de l'anesthésie en temps de guerre.

Les chirurgiens de l'Allemagne du Sud-Est ont discuté cette question l'hiver dernier, et F. HESSE (*Zentralbl. Chir.*, 1939, n° 26, p. 1473, d'après *Schweiz. mediz. Woch.*, 1939, n° 36, p. 823) en tire quelques conclusions personnelles. Le meilleur anesthésique de guerre est celui dont l'emploi peut être le plus généralisé. Or, pour les gazés blessés, en particulier, il faut pouvoir utiliser un produit qui n'irrite pas les voies respiratoires et qui, en même temps, n'élève pas la tension artérielle périphérique. Chez ces sujets, il faudrait donc donner la préférence à l'anesthésie locale, en lui associant un mélange assoupissant tel que eucodal-scopolamine-éphétonine, ou évipan. L'adrénaline est à déconseiller, étant donnée son action périphérique. Quant à la rivalité éther-chloroforme, il pense qu'elle ne peut pas comporter une solution tranchante : avec un anesthésiste et un chirurgien expérimentés, sa préférence va au chloroforme ; toutefois, l'éther reste préférable si on a eu recours à une bonne préparation pré-opératoire et pré-anesthésique. Un congressiste, Becker, a attiré l'attention sur le danger d'incendie ou d'explosion que présente l'éther, surtout en temps de guerre, où on peut être amené à opérer dans des locaux exigus et mal installés, et l'expérience de la dernière guerre paraît être fortement en faveur du maintien du chloroforme.

Dans un autre travail, L. LENDLE (*Dtsche Mil. artze*, 1939, n° 4, p. 164) va plus loin encore et estime que la toxicité du chloroforme a été exagérée et que son emploi doit encore être conseillé, même chez les gazés.

M. POUMAILLOUX.

Le benzoate de soude intraveineux dans le traitement des infections respiratoires.

C'est un Italien, Bazzono qui, le premier, en 1932, paraît avoir préconisé l'emploi du benzoate de soude par voie intraveineuse pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux, en lui attribuant des propriétés cicatrisantes. Cette méthode fut suivie, depuis lors, par différents autres auteurs, et le médecin polonais Goldkorn fit connaître, dans la *Presse médicale*, en 1935, les premiers résultats favorables qu'il avait obtenus dans des affections suppurées du poumon. SALVADOR ALMANSA (*Semana medica española*, t. XI, n° 27, 16 septembre 1939, p. 315), depuis trois ans, utilise des ampoules de 10 centimètres cubes de solutions à 10 ou 20 p. 100, qu'il injecte lentement en mélangeant le produit avec le sang dans la seringue. Avec ces précautions, les injections n'ont jamais déterminé d'autres incidents qu'un état nauséeux ou des maux de tête passagers. Bien entendu, on ne devra employer que des produits parfaitement purs. Ces injections ont été répétées chez 124 malades différents, suppurations pulmonaires, pleurésies, tuberculose pulmonaire et affections bronchiques diverses. Dans à peu près tous ces cas, on a observé une diminution franche, plus ou moins importante, de l'expectoration, dont la fétidité éventuelle disparaît, et des signes tant cliniques que biologiques d'amélioration rapide de l'état général. Sans en faire une panacée, il semble qu'il s'agisse là d'une médication adjuvante des plus utile.

M. POUMAILLOUX.

Atteinte inflammatoire des voies respiratoires supérieures et fièvre rhumatismale.

Dans le but de préciser quelle part pouvait revenir aux atteintes inflammatoires des voies respiratoires supérieures dans le déterminisme de la fièvre rhumatismale notre maladie de Bouillaud, T. DUCKETT JONES et J. R. MOTE (*Journ. Amer. Medic. Assoc.*, vol. CXIII, n° 10, 2 septembre 1939, p. 898) ont analysé avec soin le mode de début de l'infection chez 749 sujets, tous des enfants, observés en un an, en recherchant, en outre, dans leur gorge, le streptocoque hémolytique souvent considéré aux États-Unis comme l'agent causal du rhumatisme. Or ce streptocoque ne se décèle pas avec un pourcentage plus important chez les enfants rhumatisants que chez les autres. Par contre, on retrouve, dans plus de la moitié des cas de première atteinte rhumatismale, la notion soit d'une infection de la gorge, cas le plus fréquent, soit d'une atteinte naso-trachéo-broncho-pulmonaire

soit des deux. Dans les reprises ultérieures de la maladie, on retrouve encore, dans deux tiers des cas, les mêmes infections pharyngo-respiratoires. Toutefois, en se basant, semble-t-il, sur le temps de la sédimentation globulaire, le taux des globules blancs et la recherche des anticorps au streptocoque hémolytique (anti-streptolysines), les auteurs parlent d'une « fièvre rhumatismale latente » dont la notion paraîtra fort imprécise aux cliniciens français. Très prudemment, du reste, ils concluent seulement de leur étude que les infections des voies respiratoires supérieures et celles à streptocoque hémolytique jouent un rôle important, comme « facteurs déclenchants », dans le déterminisme de la fièvre rhumatismale.

Dans une discussion à propos de ce travail, W. D. STROUD relate avoir observé une sévère reprise de l'infection chez des enfants porteurs de cardiopathies rhumatismales, deux à trois jours après avoir été en contact avec une infirmière ayant présenté une angine streptococcique.

M. POUMAILLOUX.

Phlébite du membre supérieur compliquant un pneumothorax extrapleural.

Quelques jours après un pneumothorax extrapleural droit pratiqué sous anesthésie loco-régionale, la température s'élève au-dessus de 38° et une douleur apparaît au creux axillaire du même côté. Les jours suivants, l'œdème s'étend au bras, puis à l'avant-bras. La guérison est complète, sans incidents, au bout de cinq semaines.

ARNAUD et WEILLER (*Bull. et mém. de la Soc. médic. de Passy*, V, n° 13, juin 1939, p. 18) se demandent quelle peut être la cause de cette phlébite probable des veines axillaire, humérale et cubitale superficielle, qui leur paraît rentrer dans le cadre des phlébites post-opératoires. L'hypothèse infectieuse ne leur donne pas entière satisfaction ; ils penchent plutôt pour une « phlébite par effort », suite de la stase veineuse consécutive à l'expiration forcée.

La même complication a été observée après thoracoplastie par Maurer, par Rautureau et par Joly. Dans ce dernier cas, il y avait eu une large formolisation au cours de l'intervention. Peut-être, pour Maurer, faut-il incriminer la formation de coagulums à la suite de la rupture de nombreux petits vaisseaux.

M. POUMAILLOUX.

Quelques opérations de chirurgie cardio-vasculaire.

Les 25 cas personnels d'interventions cardio-vasculaires pratiquées au cours de sa carrière chirurgicale par J. H. PRINGLE (*Glasgow Medical Journal*, XIV, n° 11, août 1939, p. 45) ne manquent pas d'intérêt dans les circonstances présentes en rappelant ce qu'on a pu obtenir dans le passé dans cet ordre d'idées. Toutes les opérations faites n'ont pas été des succès : c'est ainsi que la suture d'une plaie du cœur par coup de couteau fut suivie d'une complication pulmonaire mortelle. Un anévrysme de l'aorte abdominale se rompit au cours de l'intervention, dès le ventre ouvert, et l'auteur incrimine, pour ce cas, le déséquilibre brusque de la pression intra-abdominale provoqué par la simple laparotomie. Deux sutures de plaies de l'artère fémorale commune et de l'artère iliaque externe donnèrent de brillants résultats. Sur un ensemble de 17 anévrysmes, de divers sièges et variétés, mais presque tous d'origine traumatique, quelques-uns remontant à la dernière guerre, le succès a été complet partout, sauf pour 2 d'entre eux. Chez un de ces deux sujets, il s'agissait d'un anévrysme spontané où on dut procéder à la ligature de l'artère, ce qui entraîna une gangrène ischémique et une amputation secondaire. Même évolution pour un anévrysme traumatique de guerre, de l'artère axillaire droite où avait été tentée une suture bout à bout. A noter encore deux interventions heureuses pour un exophtalmos pulsatile et une autre pour un angiome musculaire.

M. POUMAILLOUX.

Le traitement des brûlures aux armées.

La question des brûlures subit un renouveau d'actualité du fait des possibilités de la guerre des gaz. PAUL MASINI étudie dans le *Sud médical et chirurgical* (septembre 1939, p. 609) les particularités de leur traitement aux armées.

Le brûlé présente d'abord un état de choc, ressemblant au choc traumatique et caractérisé par le syndrome dépressif bien connu. A ce stade, et sauf nécessité absolue, toutes les manipulations de déshabillage doivent être retardées, car elles sont susceptibles d'augmenter le choc. Toutefois, ce choc n'est pas comparable à celui de la blessure de guerre par grand fracas d'un membre ou plaie pénétrante de l'abdomen. Le problème vital ne se pose pas de manière aussi aiguë avec le brûlé et, comme le traitement local va l'immobiliser longtemps, il y a intérêt à le considérer comme un blessé de seconde urgence et à le diriger sur l'H. O. E. 1. Avant son arrivée à cet échelon, on évitera de déshabiller le brûlé, on le réchauffera, on protégera les foyers de brûlure en évitant de les traumatiser, on fera du sérum antitétanique (ou une injection de rappel d'anatoxine) et, si besoin est, de la morphine. Éviter surtout les applications de corps gras, les liniments oléocalcaires.

A l'H. O. E. 1, l'idéal sera la mise à l'air de la surface brûlée sous draps stérilisés, après le nettoyage habituel très minutieux et l'attouchement antiseptique du pourtour de la plaie. Le tannage est une excellente méthode (Masini ne semble toutefois pas se préoccuper de l'heure à laquelle ce traitement est appliqué : il est classique de proscrire le tannage après la sixième heure, horaire à partir duquel l'infection commence à pénétrer en profondeur et échappe par conséquent à tout nettoyage mécanique ou chimique).

Enfin, en cas de stabilisation, les infrarouges pourront être employés avec succès. Le traitement général consistera en réhydratation, rechloruration, transfusion répétée.

En cas de brûlures par gaz de combat (surtout ypérite et lewisite), l'idéal sera de désinfecter d'urgence

le blessé et ses vêtements. Le permanganate, le bicarbonate de soude, les solutions d'hypochlorites serviront à la neutralisation du toxique et à la désinfection de la peau. On renouvellera les pansements humides deux fois par jour. Plus tard, les pansements vitaminés activeront la cicatrisation, à condition d'éviter les hypervitaminoses. En effet, le tannin n'est pas applicable dans les brûlures par gaz.

ÉT. BERNARD.

Considérations sur le degré de malignité des tumeurs fibreuses du cavum et du massif facial.

Parmi les tumeurs à la limite de la bénignité et de la malignité, les fibromes naso-pharyngiens et les épulis fibreuses occupent une place très importante.

H. CONNAUD (de Bordeaux) étudie, à la lumière de nombreuses observations, l'antinomie qui existe entre leurs caractères cliniques et leur aspect anatomopathologique (*Revue de laryngologie, otologie, rhinologie*, Bordeaux, juillet-août 1939, p. 561-630).

En effet, certaines de ces tumeurs indiscutablement classées par les histologistes comme tumeurs bénignes n'en revêtent cependant pas moins l'aspect clinique et l'évolution des cancers les plus malins.

Deux grands groupes de tumeurs présentent ces caractères :

D'une part, les *tumeurs du cavum* avec une variété très fréquente : le fibrome naso-pharyngien proprement dit ou fibrome saignant de la puberté masculine, développé à partir du périoste de la base du crâne ; une variété plus rare, le fibrosarcome des classiques à évolution souvent maligne.

D'autre part, les *tumeurs du massif facial*, de siège beaucoup plus variable, que l'on doit diviser, d'après leur structure histologique en : tumeurs fibreuses à cellules géantes (anciennes tumeurs à myéloplastes), épulis fibreuses nées au niveau de la racine de l'incisive latérale ou de la canine, surtout tumeurs des jeunes, et tumeurs fibreuses à fibroblastes.

Cliniquement, ces tumeurs sont bien connues ; mais leurs caractères évolutifs doivent retenir l'attention. On constate, en effet, qu'elles présentent un accroissement rapide, une destruction des os et des cartilages voisins, des récidives fréquentes, des hémorragies, parfois de la cachexie cancéreuse. On a même pu voir, exceptionnellement il est vrai, des observations avec généralisations ganglionnaires et même des métastases. Dans un cas suivi de récidive et de mort rapide, on constate une adénopathie cervicale bilatérale ayant tous les aspects du cancer classique. Et, pourtant, tous les examens histologiques ne peuvent mettre en évidence le moindre signe de malignité.

On sait d'ailleurs qu'il existe des fibromes histologiquement bénins et dont l'évolution clinique seule et l'existence de métastases permet d'affirmer la malignité.

Enfin, à côté de ces signes de cancer, il faut signaler un caractère très rare mais fort curieux des fibromes nasopharyngiens : leur régression spontanée à la fin de la puberté, après disparition des signes inflammatoires, etc., sous des influences assez discutées.

Histologiquement, il est très difficile de trancher le diagnostic entre tumeur bénigne et tumeur maligne. Si l'on étudie les caractères architecturaux de l'ensemble : densité cellulaire, trame fibreuse, vaisseaux, limites périphériques et les caractères cellulaires, on constate qu'il s'agit, dans tous les cas, de tumeurs à caractères manifestement bénins. En particulier, il n'existe ni monstruosités, ni atypie cellulaire ou nucléaire, signes indispensables pour affirmer la nature maligne d'une tumeur ; seules l'abondance cellulaire anormale et la présence de quelques vaisseaux sans parois propres ont-elles pu justifier quelques réserves.

Le *traitement* devra toutefois tenir compte de la clinique plus que du laboratoire ; malgré leur structure histologique, il faut considérer les tumeurs fibreuses du cavum et du massif facial comme malignes et leur appliquer le seul traitement logique : l'exérèse large et précoce, comme pour un cancer.

ÉT. BERNARD.

La gangrène pulmonaire chez les diabétiques.

Il est classique, depuis la description originale de Charcot, de reconnaître à la gangrène pulmonaire survenant chez les diabétiques quelques caractères cliniques spéciaux. Outre sa fréquence sur un tel terrain, elle serait surtout remarquable par l'absence de fétidité de l'haleine et des crachats, et par le plus grand nombre des hémoptysies au cours de son évolution ; son pronostic enfin serait presque toujours fatal.

R. BOULIN et KAUFMAN (*Gazette médicale de France*, 15 juin 1939), à la faveur de 8 observations, dont 3 personnelles, discutent ces assertions classiques. Ils soulignent tout d'abord la rareté de la grangrène pulmonaire chez les diabétiques et pensent qu'elle n'est guère plus fréquente chez eux que chez les autres sujets. Elle ne paraît pas constituer une complication des gangrènes des membres; par contre, elle s'observe surtout au cours de la tuberculose pulmonaire, si souvent associée au diabète. L'aspect clinique ne paraît pas différent de ce qu'il est chez les sujets non diabétiques. Dans toutes les observations, l'expectoration fut fétide ou très fétide. Dans un cas, ce n'était pas l'expectoration, mais le pus pleural qui était fétide, car il s'agissait d'une pleurésie putride. Quant aux hémoptysies, elles n'ont été mentionnées qu'une seule fois.

Le mode évolutif n'est pas davantage caractéristique. Parfois c'est une forme aiguë et extensive, aboutissant rapidement à la mort; plus souvent, c'est un abcès putride à évolution suraiguë et se terminant assez volontiers par la guérison.

Le retentissement de la gangrène pulmonaire sur le diabète est variable ; tantôt net et dans le sens d'une aggravation, tantôt nul, la gangrène pulmonaire se comportant à cet égard comme toutes les infections greffées sur le terrain diabétique.

M. DURET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France par l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES ENFANTS ET L'HYGIÈNE DE L'ENFANCE EN 1939

PAR

le Professeur P. LEREBOULLET

L'an dernier, les événements de septembre, s'ils n'aboutirent pas à la guerre, avaient déjà troublé la rédaction de notre revue annuelle et nous avaient obligés, mon collaborateur Saint Girons et moi-même, à limiter notre exposé. Cette année, les circonstances nous ont rendu impossible à tous deux la préparation et la rédaction d'un travail de cet ordre. Pour les mêmes raisons, certains des articles qui devaient figurer dans ce numéro n'ont pu nous parvenir à temps. Du moins nos lecteurs y trouveront-ils un exposé très actuel et personnel de mon collègue Weill-Hallé sur une nouvelle technique d'emploi du B. C. G. dans la prémunition contre la tuberculose, la méthode des scarifications, un article très suggestif du professeur Chevrel (de Rennes) sur les heureux effets de la médication sulfamidée dans certaines méningites à pseudo-méningocoques de l'enfant, un autre concernant certains aspects cliniques de l'acrodynie infantile, de mon collègue Robert Clément ; ma collaboratrice, Mme Wertheimer, a abordé le traitement de l'impétigo de l'enfant, sujet particulièrement actuel en ce moment où les exodes de population enfantine ont rendu cette affection particulièrement fréquente avec toutes les conséquences qu'elle entraîne. J'y ai joint le texte d'une conférence sur la lutte contre la diphtérie du nourrisson que j'ai faite à Varsovie en juin dernier, devant nos amis les pédiatres polonais, et qu'ils devaient publier dans une revue de leur pays, hélas si sauvagement dévasté ! Je me souviens de l'accueil chaleureux qu'ils ont fait, en ma personne, au représentant de la pédiatrie française. Ils m'avaient fait admirer leurs hôpitaux et notamment la clinique pédiatrique de l'Université de Pilsudski, créée et organisée avec un sens fort heureux des réalisations pratiques par mon collègue le professeur Michalowicz. J'y avais visité aussi le bel hôpital des Enfants-Assistés, l'hôpital Charles et Marie et bien d'autres formations. J'avais eu plaisir à détailler ici leurs caractères et leur originalité ; je pense avec émotion à ce qu'a été la destruction de la plupart de ces établissements où était soignée l'enfance polonaise ; je pense aussi au sort de ceux et celles qui lui prodiguèrent leurs soins avec tant d'intelligence et de cœur. Au seuil de ce numéro annuel, qu'il me soit permis de dire combien les pédiatres français souhaitent de voir bientôt leurs amis polonais, groupés à nouveau dans leur pays ressuscité, reprendre leur activité et resserrer leur collaboration fraternelle avec notre pays.

Ayant dû renoncer à faire ici la revue de médecine des enfants, je voudrais, du moins, consacrer quelques colonnes à certaines questions d'hygiène de l'enfance, particulièrement actuelles.

Hygiène de l'enfance.

Les questions d'hygiène infantile, débattues au cours de cette année, ont été en effet nombreuses. Je ne ferai qu'en mentionner quelques-unes.

Je me bornerai à rappeler rapidement les discussions qui ont eu lieu en avril 1939 aux *Journées nationales de Service social* à Reims sous les auspices du très actif comité français de Service social, **sur les problèmes de l'adolescence en regard du Service social**. Ces journées, qui réunissaient plus de 700 travailleurs sociaux des deux sexes, remarquablement organisées par Mlle Hardouin, secrétaire générale du Comité, ont présenté un très vif intérêt. C'est ainsi que mon collègue G. Heuyer, après avoir défini l'adolescence au point de vue médical et psychologique, présenta une série d'exemples des problèmes sociaux qui passent sous ses yeux à l'hôpital, et notamment des *relations de la délinquence juvénile avec les insuffisances de l'apprentissage* et du chômage qui en résulte ; il indiqua quelques-unes des solutions que devraient donner à ces problèmes les pouvoirs publics. Envisageant non plus la jeunesse égarée ou sacrifiée, mais la jeunesse saine, apte aux études, M. François Roussel, directeur de l'École normale supérieure de l'Enseignement technique, évoqua l'angoisse des adolescents devant la vie professionnelle et montra l'importance qu'il y a à guider leur choix. Ce problème capital de *l'orientation professionnelle*, si actuel, de ses ses méthodes, fut exposé par Mlle Courthial, dont l'expérience est basée sur l'immense clientèle des familles de la Caisse de Compensation de la région parisienne dont elle dirige le centre d'orientation. Un autre grand problème fut abordé, celui du *chômage des adolescents* ; ce problème a un côté médical que souligna Mlle Serin en étudiant le reclassement des jeunes anormaux et les diffi-

cultés de leur placement. On discuta encore le problème des *loisirs des adolescents*, ce qui provoqua, de la part de M. Robert Garric, cette déclaration, qui déchaîna l'enthousiasme : « Nous posons en principe que tout loisir qui ne convoque pas les jeunes gens à un effet sérieux, non seulement de redressement, mais d'élévation, de découverte, d'exploration du monde et de soi-même, est un loisir nuisible, dégradé et dégradant. » Je ne puis insister sur les multiples aspects envisagés successivement de cette question si actuelle de la formation physique, intellectuelle et morale de l'adolescence et sur la nécessité de l'organiser, si dissemblables que soient les méthodes, en s'accordant sur une conception toute différente de celle des États totalitaires. Comme le dit justement Mme Droz : « Naturellement, il n'est pas question qu'un redressement de l'adolescence en France s'opère par le moyen d'un enrôlement obligatoire, mettant toute la jeunesse aux ordres de l'État, seul maître des disciplines et des croyances. » A la fin de ces journées, Mlle Hardouin précisa que, pour le redressement nécessaire, auquel devaient collaborer le Service social, les éducateurs, les familles et la jeunesse elle-même, une autre collaboration, celle des pouvoirs publics, était indispensable, et qu'heureusement elle s'offrait, les représentants des ministères intéressés ayant affirmé, eux aussi, la nécessité de cette collaboration. Je ne puis que renvoyer ceux qu'intéressent ces problèmes si actuels et si bien évoqués au cours de ces très vivantes journées au compte rendu qui en a été ailleurs donné (*Revue médico-sociale de l'Enfance*, mai-juin 1939).

C'est à *la coordination des institutions privées et des organismes publics dans la lutte contre les fléaux sociaux* qu'a été consacré le *XXVe Congrès de l'Alliance d'hygiène sociale* (Bordeaux, mai 1919), sous la présidence très active de M. G. Risler. Outre un rapport remarquable du professeur agrégé Piéchaud sur la lutte antituberculeuse, et notamment la défense de l'enfance, particulièrement dans le milieu scolaire, nous devons signaler le rapport de M. Balard sur les efforts accomplis en Gironde pour la protection maternelle et infantile à laquelle a tant contribué le Dr Rocaz ; pour ne citer qu'un exemple, la pouponnière de l'établissement départemental des Enfants-Assistés, qu'il a remarquablement organisée, a fait tomber la mortalité chez les pupilles, en moins de dix ans, de 58 p. 100 à 4,41 p. 100.

En juin 1939, a eu lieu la *conférence du Comité national de l'Enfance* à Lille, sous la présidence de M. Paul Strauss, où furent abordées et la question des *consultations des nourrissons*, si nécessaires, et celle des *consultations pour enfants, d'âge préscolaire*, M. Paucot ayant justement mis en lumière l'abandon trop fréquent dans lequel étaient laissés, tant dans les familles que dans les œuvres, les enfants de deux à six ans. M. Julien Huber, qui contribue très activement à l'organisation des divers services du Comité national de l'Enfance, a exposé le problème capital de **l'enseignement de la puériculture**, qui doit être développé sous toutes ses formes (*Revue médico-sociale de l'Enfance*, juillet-août 1939).

Qu'il me soit permis de citer, en passant, l'utilité des conférences par T. S. F. dont il m'a été donné de voir tout récemment la répercussion très nette. Les causeries qui m'avaient été demandées (et dont quelques-unes ont été ou seront reproduites dans ce journal) ont été comprises par de nombreux auditeurs. Les livres de puériculture simplement et clairement rédigés sont aussi un moyen de faire pénétrer dans le public les règles de l'hygiène des tout jeunes enfants et, ici encore, j'ai eu l'occasion personnelle de le voir en constatant dans combien de milliers de familles avait pénétré le petit guide dont j'ai, il y a deux mois, publié une nouvelle édition (*Guide de la Jeune Mère*, 2e édition, *Édition sociale française*) et quels services il avait rendus.

Je devrais encore aborder la question de la mise en pratique du **Carnet de santé**, qui a été enfin mise au point par le ministère de la Santé publique et a soulevé nombre de controverses. Ce carnet est appelé à rendre, chez le nourrisson, de réels services, à être une source précieuse de renseignements, s'il reste compatible avec le secret médical. Le moment n'est toutefois pas encore venu de le rendre obligatoire et il ne faut pas d'ailleurs qu'il vienne encore augmenter la tâche du médecin, déjà surchargé par tout le travail que lui donnent les lois sociales nouvelles et les feuilles de tout ordre qu'il a à remplir. Au surplus, les divers problèmes que soulève ce nouveau carnet ont été abordés dans une enquête récente à laquelle je ne puis que renvoyer (*La Vie médicale*, 25 juillet 1939).

Cette question, comme beaucoup d'autres, a perdu de son actualité depuis que la guerre est venue apporter d'autres préoccupations plus angoissantes. C'est de deux d'entre elles que je voudrais parler un peu plus longuement au cours de ce rapide exposé.

La dénatalité, ses causes et ses conséquences.

La lutte contre la dénatalité a été maintes fois évoquée dans ce journal et son importance y a été mise en lumière. Cette année encore, mon collègue, le professeur Nobécourt, lui a consacré

quelques articles dans lesquels il a très vigoureusement exposé les divers aspects du problème et montré sa gravité. Il rappelle que, depuis le début du XXe siècle, la décroissance de la natalité a pris les proportions d'une catastrophe, que « tous les Français doivent savoir que l'avenir de notre patrie, son expansion économique, intellectuelle, morale, son indépendance, son existence même sont menacés par la dénatalité », et que *le problème des naissances prime tous les autres.* Il expose sobrement les faits, les conséquences, les causes, les remèdes. Il souligne que *les facteurs étiologiques de la dénatalité sont dominés par le triomphe de l'individualisme et la décadence de la famille.* Pour la combattre, il faut avant tout *substituer à la politique individualiste une politique familiale* largement conçue (*Revue des questions de Défense nationale*, juin 1939 ; *Revue médico-sociale et de protection de l'Enfance*, juillet-août 1939 ; *Gazette des hôpitaux*, 26 juin 1939). C'est cette politique familiale, ardemment défendue depuis bien des années par M. Boverat, président de l'Alliance nationale, par M. Landry, par M. Pernot, dont le président du Conseil, M. Daladier, a saisi la nécessité et qui a abouti à la réalisation du *Code de la famille* institué par le décret-loi du 29 juillet 1939. Ce décret a été préparé par un Haut Comité de la population, constitué par le président du Conseil, MM. Boverat, Landry et Pernot y ont joué un rôle de premier plan. Si toutes leurs suggestions n'ont pu être écoutées, du moins, dès à présent, la cause familiale enregistre, par ce décret-loi, le plus grand succès qu'elle ait jamais remporté. Comme le dit M. Boverat, « ses défenseurs en sont particulièrement reconnaissants à M. Daladier ; forts de son appui, ils continueront à lutter avec plus de confiance et d'ardeur que jamais pour assurer le salut du pays ». Car ce décret-loi, si important qu'il soit, devait être complété à la fin du mois de novembre par une série de mesures complémentaires. Puisse l'état de guerre ne pas trop retarder l'œuvre entreprise et permettre l'exécution des mesures d'ores et déjà instituées par le décret !

Souhaitons aussi avec M. Boverat que soit poursuivie la *lutte contre l'avortement*, dont on enregistrait ces mois derniers les premiers résultats. M. Nobécourt souligne avec raison que le nombre des avortements, qui était évalué à 500 000 par an avant 1914, a certainement augmenté depuis et qu'il est supérieur actuellement à celui des naissances. « Il suffirait d'en réduire le nombre d'un huitième pour augmenter de 50 à 70 000 le taux des naissances. »

Il faut se rappeler aussi qu'en France, comme l'a souligné récemment M. Moine (*Académie de médecine*, 4 avril 1939), la *nuptialité* est relativement marquée, *la France n'est pas un pays de célibataires. Ce qui est défectueux, c'est la fécondité des familles.* Il y a plus de 4 millions de ménages constitués depuis plus d'un an et qui demeurent sans postérité ou avec un enfant unique, soit 44,5 pour 100 qui ne se reproduisent pas. Près de la moitié des ménages français laisse à l'autre moitié le soin d'assurer la sécurité permanente du pays. Sans les familles nombreuses, qui représentent heureusement un chiffre élevé de ménages dans notre pays, où en serait actuellement notre population et où en seraient nos effectifs ?

Or cette infécondité, elle n'est involontaire et liée à une cause médicale que dans 10 à 20 p. 100 des cas, et, comme on l'a dit à propos des chiffres de M. Moine, « la principale cause en est l'égoïsme. C'est cet égoïsme qu'il faut s'acharner à combattre ». Les mesures prises par M. Daladier en promulguant le code de la famille, celles qu'il vient de prendre en allégeant la charge des pères de famille nombreuse dans les effectifs actuellement engagés, peuvent contribuer utilement à changer cette fâcheuse mentalité d'une partie du peuple français. Car la situation est d'autant plus angoissante que la guerre va nécessairement restreindre la natalité. Ne lisait-on pas, ces jours-ci, dans la grande presse, des chiffres impressionnants montrant que la mobilisation, ayant eu lieu au début de septembre, c'est à partir de juin 1940 que cette natalité subira une brusque diminution qu'on peut estimer voisine de 50 p. 100? Si, à partir de juin prochain, les naissances devaient diminuer ainsi, il ne naîtrait, pendant les sept derniers mois de 1940, que 23 150 enfants par mois au lieu de 46 300, moyenne mensuelle actuelle, et ces chiffres, en y ajoutant les naissances étrangères sur notre sol, donneraient un total de 350 à 400 000 naissances par an, alors qu'en Allemagne (où la proportion d'hommes mobilisés est beaucoup moindre qu'en France) la natalité ne tomberait pas à moins de 1 200 000 en 1940, à moins de 1 000 000 en 1941. Ce ne sont que des hypothèses, mais, s'il devait en être ainsi, « aucune victoire, si complète soit-elle, ne saurait assurer à notre pays le paix et la sécurité » (*Le Matin*, 9 novembre 1939). On peut espérer que ces prédictions ne se réaliseront pas et que le merveilleux redressement de notre nation à la veille de cette guerre entraînera son redressement au point de vue spécial que nous envisageons. Comme l'a dit M. Boverat, « le jour où le peuple français, connaissant enfin la vérité sur sa situation démographique, inculquera de nouveau à sa jeunesse le culte du devoir, le jour où il rendra pleine justice aux pères et mères de famille et où il les mettra à

l'honneur, il naîtra assez d'enfants pour assurer à notre pays un avenir de paix et de prospérité ». Puisse, grâce aux efforts entrepris depuis quelques mois, ce jour n'être pas trop éloigné !

La protection sanitaire des enfants réfugiés.

S'il est une question qui a justement préoccupé l'opinion publique ces dernières semaines, c'est assurément celle des exodes des populations nécessitées par l'état de guerre et des dangers que ces exodes pouvaient faire courir aux jeunes enfants. Nous sommes nombreux à avoir dès les premiers jours de septembre assisté aux évacuations massives des familles et surtout des enfants, et à avoir redouté leurs conséquences sur la santé de ces enfants, craint les épidémies possibles, envisagé la répercussion du changement de vie sur leur développement physique et intellectuel. Après deux mois écoulés, et malgré les inévitables incidents survenus au cours du premier mois, on peut dire que peu à peu l'organisation se fait et que ces craintes justifiées doivent, du fait des mesures prises, se calmer.

Nous publions dans ce numéro et le décret interministériel précisant les mesures à prendre, et la récente communication à l'Académie de médecine de mes collègues Couvelaire et Lesné exposant comment doit être assurée la protection de la maternité et de l'enfance dans tous les départements où sont groupées des populations réfugiées ou évacuées. Ainsi qu'ils le soulignent justement, l'action de M. Marc Rucart, ministre de la Santé publique, et de son actif collaborateur, le Dr Cavaillon, a fort utilement contribué à organiser cette protection nécessaire. Elle avait été de longue date étudiée partout où on s'occupe d'hygiène infantile. On s'était efforcé, selon les suggestions mêmes du ministre, d'établir plus étroitement la coordination des œuvres sociales, et c'est à ce titre que le *Comité national de l'Enfance*, que préside M. Paul Strauss, avait, dès le 1er septembre, à l'instigation de son secrétaire général, M. J. Huber, indiqué à ses sections départementales, ayant de longue date réalisé dans leur domaine la protection maternelle et infantile, un projet de coordination s'inspirant des réalisations déjà accomplies dans certains départements. Il envisageait l'action parallèle des diverses organisations sociales d'accord avec le préfet et les inspecteurs d'hygiène et de l'Assistance publique ; il précisait les conditions dans lesquelles pourrait être fait l'inventaire des ressources spéciales du département en lits disponibles pour mères et enfants, en lait, farines, sucre et denrées alimentaires indispensables aux nourrissons et aux tout-petits, en objets de layette et vêtements pour mères et enfants. Le Comité signalait, dès ce moment, l'importance des centres d'accueil dans les gares (qui ont rendu des services signalés), celle d'un service social pour les centres d'hébergement et d'autres mesures. Les circonstances et la rapidité même avec laquelle durent être faites les évacuations ne permirent pas à ces efforts d'organisation de donner leur plein rendement.

De même, la vaste expérience de l'assistance aux mères et aux enfants qu'a l'Office de protection maternelle et infantile du département de la Seine (O. P. M. E. S.), le grand nombre d'assistantes sociales instruites et dévouées qui y ont fait depuis quelques années tant d'utile besogne sous la direction de Mlle de Hurtado, a permis à celle-ci d'aider à faciliter l'évacuation d'une bonne partie de la jeune population parisienne en collaboration avec l'Union des Institutions privées de la Seine, le Centre national d'Informations sociales et toutes les œuvres d'assistance groupées, 6, rue de Berri. Les assistantes de l'O. P. M. E. S. ont pu aider à organiser les évacuations dans maints départements et contribuer sur place à l'amélioration de l'hygiène des mères et des enfants réfugiés. Il est certain que la préparation hâtive de l'hébergement, la qualité de bon nombre de réfugiés appartenant aux classes les plus misérables des assistés parisiens ont provoqué, au début, des confusions et des difficultés inévitables. La question du logement inadapté, celle de la cohabitation avec des adultes malades suspects de tuberculose contagieuse, celle de l'interruption du traitement d'enfants débiles auparavant régulièrement suivis, celle du changement de régime et parfois de la substitution fâcheuse du lait de vache cru au lait condensé et aux autres laits industriels, sont autant d'exemples des difficultés qui ne pouvaient être que progressivement résolues. La surveillance médicale a dans nombre de départements pu, pourtant, vite être organisée régulièrement. Les consultations de nourrissons ont été rouvertes ou multipliées, le triage des tuberculeux a pu être effectué, l'organisation du traitement régulier des petits hérédo-syphilitiques a pu, ici où là, être reprise méthodiquement, de petites maternités rurales ont été organisées grâce à l'initiative privée et les maternités de certaines villes ont pu fonctionner à plein rendement, en s'aidant, notamment à Angers, d'un placement familial, dans de bonnes conditions, des femmes qui sortent de leur hôpital avec leur enfant, ainsi que du placement de ces mêmes enfants quand la mère est hospitalisée.

Je pourrais citer bien d'autres exemples de l'activité déployée dans ce sens. Elle permet d'es-

pérer que la surveillance médico-sociale sera peu à peu mieux assurée, contribuant à l'utilisation à plein rendement des services locaux et du concours des médecins et des sages-femmes sous la direction du médecin-inspecteur d'hygiène, telle que la définissent MM. Couvelaire et Lesné dans leur communication.

A cette coordination participeront fort utilement les assistantes sociales déjà à pied d'œuvre et elles aideront aux soins à domicile, aux tournées d'inspections, enfin à la rédaction de la fiche sanitaire de chaque enfant, ce que l'Office de protection de la maternité et de l'enfance avait su constituer à Paris. Sa collaboration pourra permettre aisément, pour les enfants de Paris et de la Seine notamment, de constituer ou de reconstituer un tel dossier.

La tâche reste immense, surtout si on envisage non plus seulement le jeune enfant, mais l'ensemble de la famille des réfugiés. Ce qui apparaît nettement, c'est combien les organisations d'assistance maternelle et infantile pré-établies telles que celles qui existaient en Alsace, celles qui fonctionnent dans la Seine, ont pu, par leurs remarquables collaboratrices, rendre des services, combien elles pourront en rendre encore.

Pour ne citer qu'un exemple, que j'ai pu observer de près, le service des Enfants-Assistés de la Seine comporte un grand nombre de centres d'élevage organisés avec placement familial dans une série de foyers. Il a eu brusquement à faire face à l'évacuation de milliers d'enfants. Sans doute, ces évacuations ont, comme les autres, connu quelques difficultés. Mais elles se sont faites dans l'ensemble facilement. En peu de jours, les enfants ont trouvé tous l'accueil familial qui leur convenait, et le zélé directeur des Enfants-Assistés de la Seine, M. Poudou, n'a eu qu'à se louer de l'activité des directeurs d'agence qui, dans de nombreux départements, ont assuré vite et bien le placement des enfants parisiens évacués par ses soins.

Inversement, est apparu souvent difficile le placement collectif tel qu'il a dû être improvisé par certains groupements scolaires. Aussi est-il bon que, dans la *circulaire interministérielle* du 25 septembre 1939, aient été soulignés les avantages du placement des enfants en *placement familial* ou en petits groupements plutôt qu'en placement collectif, surtout lorsqu'il s'agit d'enfants qui se trouvent exposés au risque d'épidémie, du fait de leur rassemblement. Sans doute, le *placement collectif* peut être imposé par les circonstances et ne présente que peu d'inconvénients si l'on peut disposer d'emplacements convenablement aménagés. La circulaire dont nous parlons recommande justement un système mixte dispersant les enfants pour le coucher en placement familial, les réunissant pour les repas de midi et l'enseignement.

Tout l'ensemble de cette circulaire est parfaitement judicieux et envisage pour la protection sanitaire la création d'un service médico-social de protection de la maternité et de l'enfance. Elle en fixe les grandes lignes. C'est ce service dont MM. Couvelaire et Lesné précisent le fonctionnement dans l'article paru dans ce numéro.

Nous ne pouvons y revenir ici. Signalons, toutefois, deux points capitaux qui préoccupent actuellement la plupart des pédiatres.

Le premier concerne *l'alimentation des jeunes enfants* dans laquelle les erreurs se paient si durement. A cet égard, *la question du lait reste primordiale*, et il est à souhaiter que le lait destiné au nourrisson soit partout particulièrement surveillé, que, selon les suggestions ministérielles, des services spéciaux soient au besoin créés afin que les enfants puissent recevoir les biberons et les aliments spéciaux que nécessitent leur âge et leur état de santé, notamment les laits condensés et les laits modifiés de divers types, dont nous savons actuellement les avantages. S'il est des départements où le lait de vache bouilli dans de bonnes conditions est le meilleur aliment et le plus simple, il en est malheureusement d'autres où sa rareté et sa qualité défectueuse commandent l'emploi des laits industriels.

Le deuxième concerne les *vaccinations* destinées à protéger les enfants. Certaines peuvent s'imposer d'urgence comme la *vaccination antidiphtérique* et doivent être correctement pratiquées. De récentes discussions ont, une fois de plus, démontré l'utilité et l'efficacité de cette dernière, et il est à souhaiter que, dès que se précisera la menace d'une épidémie, et même avant celle-ci, des équipes sanitaires puissent d'une part faire le dépistage des porteurs de germes dans certains groupements, d'autre part généraliser la pratique de la vaccination des enfants sains. Ici encore la circulaire ministérielle a vu juste en précisant le rôle des équipes mobiles qu'elle envisage.

Ce sera sans doute un des bons côtés de la période que nous traversons que les circonstances aient amené à réaliser, ce qui, trop longtemps, n'a été que projets sans sanction pratique. Le sort des jeunes enfants de nos villes et de nos campagnes ne peut que bénéficier d'une protection sanitaire mieux comprise et mieux exercée.

LA PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE DANS LES COLLECTIVITÉS DES NOURRISSONS (1)

PAR

le Professeur P. LEREBOULLET
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Invité à prendre la parole à la Société polonaise de pédiatrie, j'ai pensé qu'il pouvait être utile de parler d'un sujet qui m'a beaucoup préoccupé depuis dix ans : la lutte contre la diphtérie et particulièrement contre la diphtérie des tout-petits. Le péril infectieux dans les collectivités de nourrissons (nourriceries ou pouponnières) domine actuellement le péril alimentaire, en grande partie conjuré. Dans les formations hospitalières dont j'ai la charge aux Enfants-Assistés, c'est en luttant contre l'infection que j'ai pu obtenir les résultats les plus significatifs et c'est par la lutte contre la diphtérie que les résultats ont été le plus efficaces. Je voudrais rappeler aujourd'hui les différentes étapes de cette lutte, en évoquant l'histoire particulièrement démonstrative de la diphtérie dans la vieille maison de la rue Denfert-Rochereau qui, depuis plus de cent ans, abrite les enfants abandonnés ou temporairement en dépôt de la Ville de Paris.

Je n'aurai pas en vue, ici, la diphtérie de Bretonneau, frappant surtout l'enfant de deux à sept ans et réalisant cliniquement l'angine diphtérique, commune ou maligne, ou le croup. J'ai eu pendant huit ans à la soigner à l'hôpital des Enfants-Malades, et c'est parce que j'avais lutté contre elle avec activité et efficacité, ayant vu les effets d'une prophylaxie et d'une thérapeutique bien comprises, que j'étais plus particulièrement désireux d'agir, dans la vaste agglomération de nourrissons dont j'assurais les soins, contre l'infection diphtérique. Sans doute, la diphtérie de nourrisson, déjà vue par Bretonneau, qui parlait d'invasion clandestine des narines, restait, semblait-il, un faible péril au-dessous d'un an. Pourtant une série de travaux s'échelonnant de 1921 à 1928, dus au professeur Marfan d'une part, à mon collègue Ribadeau-Dumas d'autre part et à leurs élèves, ont attiré l'attention des pédiatres sur la *diphtérie occulte et larvée du nourrisson* et son rôle dans la mortalité des tout-petits à l'hôpital. Certes, la diphtérie sous ses formes classiques est rare, mais il en est tout autrement lorsqu'on recherche systématiquement l'invasion diphtérique du naso-pharynx des tout jeunes enfants. Quelques chiffres l'établissent.

Dans mon service de diphtérie des Enfants-Malades, les nourrissons diphtériques avérés restaient l'exception. Sur 747 entrants en un an, je ne relevais que 30 nourrissons de moins d'un an, dont 10 au-dessous de six mois.

Inversement, à la même époque, cherchant les nourrissons porteurs de germes entrant à la crèche des Enfants-Malades, j'en trouvais avec Mlle Roux 10,62 p. 100 ; les deux tiers, d'ailleurs, ne présentant aucun symptôme morbide ; MM. Marfan et Chevalley en relevaient 5 à 12 p. 100 sur les entrants des Enfants-Assistés ; mon collègue Maillet, 13 p. 100 sur les nourrissons convalescents sortant des hôpitaux et hospitalisés à la Fondation Parquet (dont 9 p. 100 constitués par des porteurs en apparence sains).

De ces chiffres, ressortent, d'une part, la *rareté de la diphtérie cliniquement évolutive chez le nourrisson*, d'autre part, la *fréquence relative des porteurs de germes sains ou malades*.

Or — et c'est là le résultat des recherches de M. Marfan et de M. Ribadeau-Dumas — à côté des porteurs de germes qui restent sains (tout en étant éventuellement contagieux), à côté de ceux qui, inversement, font des manifestations cliniques permettant d'affirmer la diphtérie (coryza, conjonctivite, etc...), il en est chez lesquels l'infection et l'intoxication diphtérique se traduisent par des signes qui n'ont rien de la diphtérie classique, qu'il y ait des accidents cutanés, ombilicaux ou rétro-auriculaires, une hypotrophie marquée qui peut aller jusqu'à l'hypothrepsie grave, une diarrhée cholériforme dans laquelle la sérothérapie antidiphtérique peut être curatrice, que surviennent des broncho-pneumonies dont la gravité semble fonction de l'intoxication diphtérique, même alors que d'autres germes (pneumocoque, streptocoque) sont en partie responsables de l'inflammation broncho-pulmonaire, qu'enfin l'enfant succombe à des acci-

(1) Conférence faite à la *Société polonaise de pédiatrie*, Section de Varsovie, le mercredi 7 juin 1939.

dents brusques (mort rapide ou subite liée à l'intoxication diphtérique).

La mortalité globale des services de nourrissons peut être, de ce fait, particulièrement élevée. C'est ce que vinrent démontrer, en 1926 et 1927, les statistiques de M. Chevalley qui, sur 1 000 nourrissons entrés aux Enfants-Assistés du 1er janvier 1926 au 1er janvier 1927, relevait 100 porteurs de germes, dont un certain nombre atteints de coryza, de conjonctivite, d'otite, d'encéphalite, d'autres en apparence sans manifestations, mais atteints gravement, puisque, sur ces 100 porteurs, 56 étaient morts au bout de six mois dont 8 avec hypothrepsie grave, 7 en état cholériforme, 27 avec broncho-pneumonie, 2 seulement de diphtérie maligne. M. Samsoën, élève du professeur Marfan, faisait à la pouponnière annexe d'Antony des constatations analogues. La mortalité y atteignait et dépassait 20 p. 100, supérieure à celle des pouponnières des Enfants-Assistés qui allait de 15 à 19 p. 100. Qu'en conclure, sinon que, chez les tout jeunes enfants, on doit compter avec la diphtérie occulte ou larvée, capable de produire une série d'états pathologiques graves et d'augmenter ainsi la mortalité hospitalière.

C'est la préoccupation que j'avais en arrivant à l'hospice des Enfants-Assistés et en voyant, malgré les efforts continus de mon prédécesseur, le professeur Marfan, la mortalité des nourriceries dépasser 15 p. 100, en constatant qu'une part importante de cette mortalité était le fait de la diphtérie occulte du nourrisson et qu'on l'attribuait, au moins en partie, à la vieille maison où jadis avait régné la diphtérie, d'une manière plus terrible encore, dans l'ensemble de la population de l'hospice. Elle était, au temps de Parrot, l'une des causes qui faisait de l'hospice, selon l'expression de ce maître, « une de ces maisons où il semble que tout se réunisse pour imprimer en mal une marche funeste ». En 1886, la diphtérie y faisait, malgré les efforts de Sevestre, 55 morts, elle entraînait même, en 1887, 111 décès ! Mon maître Hutinel s'attache à cette lutte dès son arrivée aux Enfants-Assistés, fait des examens cliniques et bactériologiques systématiques de la gorge des enfants et obtient, en peu de temps, la disparition de la diphtérie dans son service. Il peut dire, en 1894, au Congrès de Budapest, que « sa suppression a été obtenue non seulement par l'utilisation des méthodes antiseptiques, mais aussi par l'application rigoureuse de la théorie des porteurs de germes ». Ce n'est pas une autre méthode que j'ai cherchée à employer quand, arrivant aux Enfants-Assistés et constatant l'action néfaste de la diphtérie du nourrisson, j'ai eu à discerner le rôle des vieux murs, celui des « gîtes à bacille » invoqués par mon collègue Chevalley et celui de l'apport exogène du bacille. Était-ce la vieille crèche qui constituait le réservoir de bacilles entretenant la persistance de cette diphtérie meurtrière, ou les entrants l'apportaient-ils avec eux, sans que les murs en aient la responsabilité ? Telle était l'enquête à laquelle mon collaborateur J.-J. Gournay et moi-même nous allions nous livrer.

Pour cette enquête, nous instituâmes la recherche systématique du bacille diphtérique dans le nez et le pharynx de tous les nourrissons entrant dans la crèche, renouvelant ces examens après quelques jours, et, assez vite, nous vîmes que certains enfants arrivaient à la crèche déjà porteurs de germes et que, si d'autres enfants présentaient du bacille diphtérique dans leurs narines ou leur pharynx un temps variable après leur entrée, c'était soit qu'ils avaient été en contact avec des enfants porteurs de germes, séjournant avec eux dans le service, soit que des infirmières avaient été, en même temps, porteuses de germes. A plusieurs reprises, nous avons pu faire cette dernière constatation. Jamais nous n'avons pu mettre en lumière l'existence de gîtes à bacilles et la diphtérie nous est apparue, comme à bien d'autres, une *maladie à contagion interhumaine*.

Parmi les porteurs de germes diphtériques que nous avons ainsi dépistés, nous avons, avec nos prédécesseurs, constaté deux ordres de porteurs : *a.* les *porteurs sains*, sans coryza, sans dénutrition, présentant une réaction de Schick négative, qui ne sont, évidemment, pas malades, mais qui s'avèrent *contagieux* et susceptibles de transmettre la maladie ; maintes fois il nous a été donné de vérifier la virulence du bacille diphtérique isolé par l'inoculation au cobaye et de constater sa nocivité ; *b.* les *porteurs pathologiques* qui présentent, tout de suite ou après quelques jours, des signes indiscutables de diphtérie avérée ou larvée.

Qu'il s'agisse des uns ou des autres, ils peuvent transmettre la diphtérie et sont, par suite, justifiables du dépistage bactériologique systématique.

Très vite, donc, nous nous sommes rendu compte, M. J.-J. Gournay, mes autres collaborateurs et moi-même, de la nécessité de réaliser, pour assurer la lutte contre la diphtérie du nourrisson, le *dépistage* bactériologique de celle-ci, l'*isolement* des nourrissons contagieux, la *désinfection* la plus rapide possible de leur naso-pharynx.

Le **dépistage** est facile et il suffit de pratiquer régulièrement l'ensemencement des narines et du pharynx de tous les entrants, de répéter ensuite périodiquement cet ensemencement, même s'il est négatif. De même, il est bon, quand plusieurs porteurs se voient simultanément et qu'on ne trouve pas dans une contamination de dehors leur explication, de faire l'ensemencement des membres du personnel soignant. Sans doute, ces ensemencements exigent un travail régulier de laboratoire et nécessitent une compétence réelle. Nous avons actuellement aux Enfants-Assistés 5 000 ensemencements par an ! Ce nombre seul explique pourquoi nous ne recourons pas systématiquement à l'inoculation à l'animal lors d'ensemencement positif. Périodiquement, nous vérifions pourtant ainsi si nos conclusions, basées avant tout sur les caractères de coloration, sont légitimes, et, en fait, l'inoculation nous donne raison dans l'immense majorité des cas.

L'**isolement** des nourrissons porteurs de germes est la conséquence nécessaire du dépistage. Comment toutefois le faire lorsque le nombre des porteurs de germes est celui que nous notions à notre arrivée ? S'il est possible avec des boxes d'isolement de mettre loin des autres huit à dix porteurs de germes, cela n'est pratique que si l'on a un moyen d'abréger la durée de cet isolement, en faisant disparaître les germes diphtériques du naso-pharynx dans un délai de quelques jours.

La **désinfection du naso-pharynx**, condition nécessaire de l'isolement, n'était pas mise en œuvre à mon arrivée rue Denfert-Rochereau, et j'avais, en vain, essayé aux Enfants-Malades, nombre de moyens chimiques, biologiques, physiothérapiques. Je demandai donc à mon chef de laboratoire, M. J.-J. Gournay, de mettre à l'étude cette désinfection. Nous avons d'abord essayé la *gonacrine* (la trypaflavine française), que MM. Coste et Reilly avaient recommandée contre le méningocoque chez les porteurs de germes après la méningite cérébro-spinale. Employée en solution relativement concentrée de 1 p. 200 et de 1 p. 50, elle nous donna des résultats certains mais insuffisants : sur 28 cas, nous avons, chez 46 p. 100 des porteurs, obtenu la désinfection des fosses nasales, nous avons eu 21 échecs, 33 cas sont restés douteux. Nous ne nous sommes pas plus longtemps arrêtés à cette technique qui s'avérait insuffisante et, en nous basant sur les travaux de Ravaut et Magné qui, pendant la guerre, avaient eu des résultats avec une poudre de camphre, de sérum antidiphtérique desséché et d'arsénobenzol, nous avons utilisé les *arsenicaux organiques*. Nous avons d'abord employé le *novarsénobenzol* en ampoules de 15 centigrammes additionnées de 2 centimètres cubes d'eau distillée, qui nous servaient à des instillations biquotidiennes intranasales. Il nous donna vite 85 p. 100 de succès; avec quelque patience, les cas rebelles cédèrent aussi et nous n'eûmes que 5 p. 100 d'échecs. Assez vite, nous lui substituâmes l'*acétylarsan* à 23 p. 100 (solution pour les adultes), plus simple à utiliser. A la suite d'instillations biquotidiennes, nous avons eu des résultats significatifs qui nous ont fait, depuis dix ans, continuer cette méthode, et j'ai maintenant à exposer les conséquences de cette méthode basée sur le *dépistage des porteurs de germes, leur isolement, la désinfection de leur naso-pharynx par les arsenicaux.*

Voici ces **résultats**. J'ai observé, de 1928 à 1929, 101 porteurs de germes en treize mois sur 808 entrants ; 81 *n'avaient pas six mois* ; sur ce nombre, 31 n'ont jamais présenté de signes et étaient à l'évidence des porteurs sains ; 23 étaient hypotrophiques sans troubles de santé importants ; 27 avaient des accidents pathologiques divers, susceptibles d'être rapportés à la diphtérie, mais légers ; *20 autres avaient dépassé six mois* et étaient porteurs de bacilles nettement pathogènes. Un seul était complètement sain ; 7 étaient hypotrophiques ; 12 présentaient des signes plus caractéristiques : coryza, conjonctivite, accidents broncho-pulmonaires, etc...

Sur ces 101 porteurs de germes, nous n'avons

eu que 7 p. 100 de mortalité, alors que la mortalité de l'ensemble des enfants des nourriceries était, cette année, de 11 p. 100. Nous étions loin des résultats de 1926 publiés par M. Chevalley, et notre statistique était exactement inverse, puisqu'il avait eu 56 p. 100 de mortalité parmi les porteurs et 19 p. 100 dans l'ensemble des nourriceries.

Nous avons sans cesse perfectionné notre effort, assuré le dépistage bactériologique systématique de tous les porteurs, isolé ceux-ci tant qu'ils avaient encore des germes dans le naso-pharynx et désinfecté leurs narines. Cette désinfection est faite de la manière la plus simple, en renversant en arrière, matin et soir, la tête de l'enfant et en instillant quelques gouttes d'acétylarsan dans chaque narine, en continuant cinq jours, en interrompant un jour, puis en faisant un ensemencement. Est-il négatif ? On cesse les instillations et on fait un nouvel ensemencement cinq jours plus tard. Est-il positif ? On recommence les instillations cinq jours et on fait, le sixième jour, un ensemencement.

Chez le nourrisson, nous ne faisons pas d'attouchements du pharynx. Chez les plus grands enfants, ces attouchements sont indispensables, les amygdales palatines n'étant pas touchées par l'instillation nasale. Nous les faisons soit à la glycérine iodée, soit à l'huile phéniquée au 100e, soit, encore, avec des collutoires à base de novarsénobenzol ou de sulfarsénol.

La méthode ainsi réglée nous a donné des résultats excellents et, s'il y a eu des cas rebelles, ils sont restés l'infime exception. Peu à peu, le nombre des porteurs dans mes salles de nourrissons s'est raréfié. Dans ma nourricerie Billard, j'en ai relevé 16 en 1930, 5 seulement en 1931, 7 en 1932, et il n'y a eu que 3 diphtéries évolutives sur ces 28 cas, diphtéries prises au dehors et graves dès l'entrée ; deux autres enfants sont morts en placement, l'un quatre mois plus tard, l'autre un an après d'une tout autre maladie ; 17 sont restés vivants et bien portants ; 6 enfin sont sortis guéris sans que nous puissions avoir de nouvelles ultérieures. La diphtérie n'était, en tout cas, plus en question chez eux. En 1933, 12 porteurs furent admis à Billard, 2 étaient atteints de diphtérie évolutive grave dès l'entrée, les 10 autres n'ont eu aucun décès, malgré, chez 8 d'entre eux, des signes de diphtérie larvée. En 1934, je relève 10 porteurs de germes sans aucun décès ; je pourrais poursuivre cette énumération avec les mêmes chiffres.

Ils sont plus frappants encore à la nourricerie Hutinel, où je n'ai pu retrouver que 16 porteurs de germes, sains ou malades, en quatre ans. Ils sont tous sortis de l'hospice guéris et bien désinfectés. Depuis, les résultats n'ont pas changé et la diphtérie a cessé d'être une cause de mortalité importante dans mon service, en même temps que s'améliorait le taux de la mortalité générale de mes nourriceries. Si, de temps à autre, nous avons observé de très légères recrudescences dans le nombre des porteurs, elles étaient liées, d'une part, à l'épidémicité saisonnière, nous amenant en mars-avril, dans l'hospice, quelques cas de diphtérie venus du dehors, desquels résultaient une ou deux contagions ; d'autre part, à l'existence auprès de nos petits malades d'un agent du personnel porteur de germes. J'ai cité plus haut l'exemple de cette infirmière qui, à trois reprises, et dans des services différents, a été, à plusieurs années d'intervalle, trouvée porteuse de germes ! C'est en ensemençant périodiquement les enfants, en surveillant régulièrement le personnel, en isolant et en désinfectant tous les nourrissons porteurs de germes, que j'ai pu ainsi empêcher la diphtérie de reprendre sa place parmi les causes de morbidité des Enfants-Assistés.

Sans doute, la rapidité de la désinfection est variable, mais elle est nette. C'est ainsi qu'en 1937, sur 31 porteurs de germes relevés au cours de l'année dans l'ensemble de mes salles de nourrissons, 22 étaient désinfectés dès le premier examen, c'est-à-dire au sixième jour. Dans 3 autres cas, ce ne fut qu'après le deuxième, soit au douzième jour, que fut réalisée la désinfection ; il fallut, chez deux autres, cinq jours de plus ; dans 2, enfin, il s'agissait de diphtérie évolutive.

A la même époque, sur les grands enfants de l'hospice, la désinfection, plus difficile à obtenir, n'était pas moins réelle. Sur 75 porteurs de germes, 44 seulement sont demeurés dans le service. Tous purent être désinfectés, dont 77 p. 100 en moins de trois semaines. Ces chiffres suffisent à montrer la valeur de la méthode qui devrait, à mon sens, être plus répandue et régulièrement instituée dans tous

les centres où l'on soigne la diphtérie infantile.

Dans mon service, comme dans la pouponnière d'Antony où, sous la direction de mon collaborateur, le Dr Bohn, médecin de cette pouponnière, la méthode que je viens d'exposer a été appliquée, les résultats ont été évidents, et la mortalité infantile s'est constamment améliorée, ainsi qu'en témoignent les chiffres que je vais citer.

A l'hospice des Enfants-Assistés, dans mes nourriceries, le chiffre était, en 1928, de 152 morts pour 954 entrants, soit une mortalité de 15,93 p. 100. Voici les chiffres ultérieurs.

ANNÉES	NOMBRE des entrants.	NOMBRE des décès.	PROPORTION p. 100.
1929.........	778	85	10,92
1930.........	698	82	11,74
1931.........	785	53	6,75
1932	810	75	9,25
1933.........	772	56	7,25
1934.........	678	69	10,7
1935.........	646	55	8,51
1936.........	698	37	5,30
1937.........	605	43	7,10
1938.........	730	57	7,80

Si, en 1932 et 1934, les chiffres sont relativement plus forts, il n'est que juste de tenir compte d'une épidémie assez sévère de grippe saisonnière qui a exceptionnellement augmenté les affections respiratoires et, par suite, les décès. De même, en 1938, nous avons eu une épidémie au cours de laquelle nous avons observé, en assez grand nombre, les faits d'œdème infectieux pulmonaire que nous avons décrit, mes collaborateurs Lelong, R. Joseph et moi-même, dont plusieurs sont morts de broncho-pneumonie terminale, chargeant un peu notre statistique.

Parallèlement, le chiffre global de la mortalité pour l'ensemble des nourrissons de moins d'un an, ayant séjourné à l'hospice des Enfants-Assistés au cours de l'année, passe de 8 p. 100 en 1928 à 2,9 p. 100 en 1937 et 3,49 p. 100 en 1938.

A la pouponnière d'Antony, les chiffres ont été les suivants :

ANNÉES	NOMBRE d'enfants.	NOMBRE de décès.	PROPORTION p. 100.
1928.........	415	91	21,92
1929.........	484	35	7,23
1930.........	552	20	3,62
1937.........	605	7	1,15

Ces chiffres se passent, je crois, de commentaires et mettent en lumière la transformation obtenue : le milieu de nos pouponnières hospitalières étant peuplé d'enfants de tout ordre (prématurés, hypotrophiques, tuberculeux, syphilitiques graves, etc...), les chiffres sont d'autant plus significatifs.

En 1938, j'ai eu, en tout, 20 porteurs dans mes nourriceries, 5 sont entrés à la nourricerie Billard, tous venus du dehors, qui ont été rapidement désinfectés ; 15 autres sont entrés à la nourricerie Parrot, dont trois venus d'autres hôpitaux ; sur ces trois, deux sont morts, l'un d'une broncho-pneumonie, l'autre d'une suppuration, suite de piqûre, compliquée d'otite et d'infection générale, aucun n'est mort de diphtérie. Chez le troisième et chez la plupart des autres, les germes diphtériques existaient dès l'entrée et, dans trois à quatre seulement, pouvait se discuter la contagion par un autre nourrisson porteur de germes, avant le dépistage, chez lui, de l'infection diphtérique et son isolement.

Pratiquement, on peut affirmer que la diphtérie évolutive du nourrisson, apparente ou occulte, a disparu de l'hospice depuis l'application de la méthode de dépistage et d'isolement des porteurs et leur désinfection par les arsenicaux organiques.

De cet exposé, je puis conclure :

1° Que *la diphtérie du nourrisson est due à une contagion interhumaine* ; elle ne vient ni des murs, ni des berceaux, mais est le fait d'une contagion antérieure à l'hospitalisation, ou d'une contagion par un autre nourrisson, ou, encore, d'une contagion par un membre du personnel médical ou infirmier ;

2° Que, pour lutter contre cette diphtérie, apparente ou occulte et facteur certain de mortalité hospitalière, le *dépistage* des porteurs de germe, leur *isolement* systématique,

la *désinfection du naso-pharynx par les arsenicaux organiques*, sont les moyens les plus sûrs ;

3° Que, sans doute, d'autres moyens peuvent être employés à titre curatif ou préventif. La *sérothérapie* est indiquée chez les porteurs de germes pathologiques présentant, par exemple, de la pâleur, du coryza, des adénopathies. A la fin de la première année, se pose la question de la *vaccination antidiphtérique* que nous nous efforçons de faire systématiquement chez les enfants qui passent par l'hospice, mais ces moyens ne suffisent pas à eux seuls à enrayer la diphtérie du nourrisson ;

4° Que, dans une collectivité de nourrissons bien organisée, la lutte contre le péril digestif par une alimentation adaptée, la lutte contre les infections respiratoires et les infections cutanées, doivent être parallèlement entreprises, car ce n'est, évidemment, pas la lutte contre la diphtérie seule qui a amené la diminution de mortalité que j'ai signalée.

Il reste, néanmoins, que ce sont ces mesures de prophylaxie antidiphtérique qui ont achevé de transformer la vieille maison où Parrot observait, sans y pouvoir rien, des hécatombes d'enfants. Elles montrent ce que peut l'union du laboratoire et de la clinique. En Pologne où, sous l'impulsion du professeur Hirzfeld d'une part, du professeur Michalowicz d'autre part, et de leurs collaborateurs, la lutte contre l'infection sous toutes ses formes est systématiquement entreprise, où, notamment, l'emploi de la vaccination antidiphtérique a déjà donné des résultats évidents, lorsqu'elle a été systématiquement appliquée (le professeur Hirzfeld en faisait, il y a quelques jours, le saisissant exposé à Paris à l'Académie de médecine), il m'a semblé que les méthodes employées dans mon service pour lutter contre la diphtérie des tout-petits méritaient d'être rappelées. L'emploi des mêmes moyens peut aider, dans d'autres milieux que celui des petits nourrissons des Enfants-Assistés, à combattre la morbidité et la mortalité des jeunes enfants.

MÉNINGITES AIGUËS PSEUDO-MÉNINGOCOCCIQUES

PREMIERS ESSAIS DE TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES

PAR

M.-L. et F. CHEVREL
(de Rennes).

Parmi les germes, extrêmement nombreux, qui sont susceptibles de déterminer une inflammation aiguë des méninges et de réaliser le syndrome de la méningite cérébro-spinale, le méningocoque occupe une place particulière justifiée par l'allure fréquemment épidémique de ses déterminations méningées et l'étroite spécificité de la sérothérapie qui lui a été, jusqu'à ces dernières années, exclusivement opposée. Ce méningocoque de Weischelbaum est un germe dont les caractères morphologiques, culturaux et biologiques, rigoureusement définis, permettent l'identification précise. Or il n'est pas exceptionnel de rencontrer dans le liquide rachidien de malades atteints de méningite cérébro-spinale des germes qui, morphologiquement très voisins du méningocoque, s'en écartent par leurs autres propriétés. On a donné à ces germes, que von Lingelsheim a particulièrement contribué à faire connaître, le nom de pseudo-méningocoques. Appellation évidemment discutable, puisqu'elle réunit dans un même groupe des germes disparates bien différents les uns des autres, *Dipl. crassus*, *Dipl. pharyngis*, *Flavus I, II, III*, *Dipl. siccus*, *Micr. cinereus*, *Micr. catarrhalis*, sans parler d'autres bactéries plus ou moins voisines qui n'ont pu être exactement déterminées. Elle se justifie, toutefois, en ce que ces pseudo-méningocoques ont, au moins, un caractère commun grâce auquel ils risquent d'être confondus avec le méningocoque vrai. Ce caractère, purement morphologique, tient à leur forme et à leurs aptitudes tinctoriales. Les pseudo-méningocoques se présentent à l'examen microscopique comme des diplocoques qui ne prennent pas le Gram, exception faite pour le *Dipl. crassus*, qui résiste plus ou moins à la décoloration. On conçoit donc qu'un diagnostic bactériologique exclusivement basé sur la simple constatation d'un diplocoque Gram négatif dans le liquide rachidien expose

à de grossières erreurs. La détermination exacte de ces germes nécessite une enquête bactériologique complète qui, d'ailleurs, met très aisément en relief leurs caractères différentiels par rapport aux milieux de cultures, aux fermentations sucrées, aux réactions sérologiques.

Ces pseudo-méningocoques sont des hôtes habituels de la cavité du rhino-pharynx. Leur rôle étiologique dans le catarrhe aigu ou chronique des voies aériennes a été démontré depuis de longues années. Ils habitent le cavum soit à l'état de saprophytes, soit comme pathogènes, suivant que les conditions extérieures ou les dispositions de l'organisme favorisent ou non leur activité. Ainsi que l'a montré M. Dopter (1), ils sont très inégalement répartis, suivant les sujets, au niveau des voies aériennes supérieures. Tantôt l'un prédomine, tantôt l'autre. On les trouve fréquemment associés au cours des rhino-pharyngites, des angines, des trachéo-bronchites. Au point de vue pathogénique, ils diffèrent du méningocoque qui est, lui aussi, un hôte du cavum avant d'envahir les méninges, en ce qu'ils ne paraissent pas se transmettre avec des aptitudes pathogènes d'un sujet à l'autre, ce qui fait que les atteintes méningées dues aux pseudo-méningocoques revêtent généralement un caractère exclusivement sporadique. Ainsi les méningites pseudo-méningococciques sont parfois consécutives à un traumatisme cranien, ou bien, surtout chez les jeunes sujets, elles font suite à une lésion inflammatoire de la muqueuse respiratoire, l'atteinte méningée pouvant être contemporaine de l'affection locale ou lui succéder dans le temps.

Au point de vue clinique, les méningites pseudo-méningococciques ne présentent pas de caractères particuliers. Elles réalisent le syndrome classique de la méningite cérébro-spinale et leurs formes cliniques sont superposables à celle de l'infection méningococcique vraie. Par contre, leur pronostic et leur traitement méritent d'être spécialement considérés. Dans l'ensemble, ce sont des affections graves, bien que susceptibles, dans des cas exceptionnels, de rétrocéder spontanément et de guérir. L'âge du sujet et la nature du germe ont une influence certaine sur leur évolution Ainsi, les méningites pseudo-méningococciques de l'adulte sont moins sévères que celles de l'enfant et celles-ci moins fréquemment fatales que les méningites du nourrisson. Cette échelle de gravité, d'après l'âge, se superpose, d'ailleurs, à peu près, à celle de la méningite méningococcique. Quant à la nature du germe, elle intervient, dans une certaine mesure, autant qu'on peut en juger par les observations encore peu nombreuses dont nous disposons. Les atteintes dues au *M. catarrhalis* paraissent, en effet, moins sévères que les méningites à *D. crassus*. Mais, en réalité, la documentation actuelle ne permet pas d'établir une relation valable entre la nature du germe et l'évolution de la maladie.

Jusqu'à ces dernières années, l'intervention thérapeutique ne paraît pas avoir exercé une sérieuse influence sur le pronostic des méningites à pseudo-méningocoques. Comme on pouvait le prévoir, les quelques applications de sérum antiméningococcique faites au cours de la période d'investigations bactériologiques en vue du diagnostic n'ont jamais donné de résultats. Mais les autres tentatives de traitement réalisées par les injections intraveineuses ou intrarachidiennes de métaux colloïdaux, de gonacrine, les injections d'autovaccins, de lysats vaccins, etc., n'ont été qu'exceptionnellement suivies de succès. On remarque, en effet, que les cas heureux qui ont pu être enregistrés concernent surtout des adultes, lesquels sont parfois spontanément résistants aux atteintes méningées pseudo-méningococciques causées par des germes tels que le *M. catarrhalis*. Chez l'enfant et surtout chez le nourrisson, il en va autrement. Quelque traitement que l'on emploie, l'échec est malheureusement la règle et la guérison l'exception.

On sait comment l'apparition des médicaments sulfamidés a enrichi le domaine de la chimiothérapie antimicrobienne et notamment les nombreux et brillants succès de leur application au traitement de la méningite cérébro-spinale méningococcique. Il était naturel de se demander si leur efficacité se manifesterait également à l'égard des méningites pseudo-méningococciques.

A notre connaissance, le premier essai dans cette voie a été tenté en Pologne par

(1) DOPTER, ANDRIEU et CROSNIER, Méningite cérébro-spinale due aux pseudo-méningocoques (*Annales de médecine*, 36-306-309, nov. 1934).

A. Nasilowsky au cours de l'année 1938. Cet auteur eut l'occasion de soigner par la septazine deux nourrissons respectivement âgés de trois et sept mois atteints d'une méningite aiguë à *D. crassus*. L'auteur signale qu'à la suite de ce traitement l'amélioration clinique des malades fut considérable et remarquablement rapide. Il attribue à l'influence du médicament la guérison de ces deux cas qui comportaient un pronostic très sombre.

Nous avons eu nous-mêmes, cette année, la bonne fortune d'appliquer le traitement par le dagénan à un enfant de quatre ans atteint d'une méningite sévère causée par le *M. catarrhalis* (1). Cet enfant était entré dans le service des maladies contagieuses de l'Hôtel-Dieu de Rennes à la fin du troisième jour de sa maladie, au cours d'une grande crise convulsive qui durait depuis plusieurs heures. Cette crise, terminée sous l'influence d'un grand bain chaud prolongé, avait laissé l'enfant dans un état semi-comateux, avec signe de Kernig, strabisme convergent bilatéral et une parésie du membre inférieur droit.

La ponction lombaire donna issue à un liquide fortement trouble dont l'examen cytobactériologique et chimique fournit les résultats suivants :

Au point de vue chimique :

Albumine	0gr,90 par litre.
Sucre	0gr,20 —
Chlorures	6gr,50 —

Au point de vue cytologique :

Hyperleucocytose intense avec formule à peu près exclusivement polynucléaire.

Au point de vue bactériologique :

Présence de très nombreux diplocoques ne prenant pas le Gram, en majorité extracellulaires.

Les cultures sur milieux usuels restèrent négatives. Sur gélose ascite se développèrent des colonies grisâtres, puis blanchâtres, à surface irrégulière, formées de diplocoques ne prenant pas le Gram. Ces colonies s'émulsionnèrent incomplètement.

Ce germe ne fermentait aucun sucre et ne fut agglutiné par aucun des sérums antiméningococciques.

Ces caractères sont ceux du *Micrococcus catarrhalis*.

L'abondance du germe infectant dans le liquide rachidien, fait exceptionnel dans la méningite à méningocoques, nous ayant fait soupçonner qu'il s'agissait plutôt ici d'un pseudo-méningocoque, le traitement par le dagénan fut institué dès l'arrivée du malade et poursuivi à la dose de 3 grammes par jour. L'enfant ne pouvant rien avaler, on utilisa le dagénan soluble en injections intramusculaires répétées trois fois dans les vingt-quatre heures.

L'amélioration de l'état du malade fut sensible dès le lendemain de son entrée à l'hôpital. La température tomba de 39° à 37° et, dès la fin du second jour, l'enfant sortait de sa torpeur. Le troisième jour, il se remit à s'alimenter et à converser avec les siens. Cette amélioration remarquablement rapide ne fit que s'affirmer dans les jours suivants. L'enfant sortit du service, ne conservant de son affection qu'une parésie du pied droit.

Bien qu'il s'agisse dans cette observation d'une méningite à *M. catarrhalis* et d'un enfant d'un certain âge, étant donnée la gravité particulière des symptômes, il paraît naturel d'attribuer à l'action du médicament une part importante dans l'amélioration rapide qui en a suivi l'application. Il eût été intéressant de noter, parallèlement à l'amélioration clinique, les modifications du liquide rachidien et la date de la disparition du germe infectant. Mais la mobilisation survenant au cours du séjour de l'enfant à l'hôpital ne nous a pas permis de faire cette recherche, à cause de la désorganisation momentanée des services.

Nous nous bornons ici à relater une observation favorable à l'utilisation des médicaments sulfamidés au cours des méningites pseudo-méningococciques.

Il serait injustifié et imprudent de vouloir en tirer des conclusions qui dépassent la portée d'un fait isolé. Mais, n'ayant enregistré jusqu'à présent que des échecs thérapeutiques dans les quelques cas que nous avions précédemment observés (2), nous avons été heureusement surpris par le cours extrêmement favorable d'une affection qui s'annonçait ici comme particulièrement sévère. Les observations de Nasilowsky et la nôtre constituent une courte série de faits très encourageants. Elles permettent de penser que les médicaments sulfamidés apporteront au traitement des méningites pseudo-méningococciques une aide précieuse et d'espérer que le pronostic jusqu'ici assez sombre de ces affections s'en trouvera heureusement amélioré.

(1) Observation publiée à la *Soc. méd. des hôpitaux* dans la séance du 20 octobre 1939.

(2) Méningites cérébro-spinales de l'enfant dues à des pseudo-méningocoques (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. de Paris*, 46-1742-1747, 22 octobre 1922).

LA VACCINATION AU B.C.G. PAR LA MÉTHODE DES SCARIFICATIONS

PAR

B. WEILL-HALLÉ

Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades,
Directeur de l'École de puériculture de la Faculté de médecine de Paris.

L'application à la prophylaxie humaine contre la tuberculose du vaccin B. C. G. a été soumise depuis 1921 à des variations de technique. Rien ne paraît plus légitime, pour une méthode nouvelle, que d'assouplir peu à peu, et selon les données de l'expérience, les modalités de son application.

La préoccupation dominante pour les premiers auteurs qui ont essayé, en clinique humaine, le vaccin B. C. G., a été de faciliter la diffusion de la prémunition par la simplicité de la méthode usitée. On a pu même, avec quelque raison, incriminer les protagonistes d'avoir simplifié à l'excès et donné d'emblée, en recommandant l'ingestion de B. C. G., trop d'extension à une vaccination encore insuffisamment éprouvée. La voie digestive, pour l'introduction du B. C. G., a notamment offert l'inconvénient majeur de ne pas fournir avec régularité le critérium de pénétration et d'imprégnation de l'organisme figuré par une réaction tuberculinique devenant positive. Dès notre compte rendu des essais de 1922, pratiqués avec la collaboration de R. Turpin, nous avions relevé le pourcentage réduit des cuti-réactions devenues positives après vaccination buccale dans les milieux non contaminés.

Aussi, dès 1924, avions-nous proposé, d'accord avec Calmette et Guérin, de substituer à la vaccination par voie digestive l'injection sous-cutanée de B. C. G. Depuis cette époque, nous sommes restés fidèles à cette technique rigoureusement inoffensive, et qui nous a permis, dans la presque totalité des cas, d'obtenir le virage en quelques semaine d'une réaction à la tuberculine primitivement négative. Nous avons indifféremment appliqué l'injection de B. C. G. (1/20 à 1/25 de milligramme en deux injections simultanées dans le tissu cellulaire de l'aiselle), soit à des nouveau-nés âgés de huit à dix jours, soit à des sujets plus âgés, non encore contaminés et témoignant d'une absence de réaction à la tuberculine.

C'est ainsi que nous avons pu vacciner ou revacciner des enfants petits et grands, des adolescents, et notamment un groupe d'élèves-infirmières de l'École de Puériculture. Depuis plus de dix ans, nous avons préconisé l'extension de la prémunition aux étudiants en médecine par la vaccination sous-cutanée.

Nous signalions aussi, dès 1928, l'intérêt de cette prémunition pour les populations coloniales, en particulier pour les noirs. Déjà, de nombreux travaux, parus dans les *Annales de médecine et de pharmacie coloniale*, ont affirmé les heureux effets des premières applications du B. C. G. en Afrique occidentale. Et, dès 1932, nous avions la satisfaction de trouver cette phrase sous la plume du professeur Toullec, médecin colonial. « C'est dans la méthode de prémunition par la vaccination au B. C. G. que nous espérons trouver les meilleures garanties contre la tuberculisation de notre armée noire. »

Les conditions présentes, qui offrent à la Métropole le devoir et l'occasion de répandre plus largement, dans les contingents coloniaux, le bénéfice des meilleures pratiques prophylactiques, favorisent, en particulier, la diffusion de la vaccination contre la tuberculose.

A cet égard, toute amélioration de technique susceptible de rendre cette méthode plus simple et plus sûrement efficace mérite d'être envisagée.

Nous avons indiqué plus haut les avantages de l'injection sous-cutanée. Depuis le début de cette année, à la suite des travaux de S. R. Rosenthal parus en janvier dans la *Revue américaine de la tuberculose* (1), communiqués et confirmés par MM. Nègre et J. Bretey, nous avons étudié la vaccination au B. C. G. par simple scarification.

S. R. Rosenthal fit une première série d'expériences sur le cobaye, et nous en rappellerons ici la substance que nous empruntons à la communication de MM. Nègre et Bretey à l'Académie de médecine en juin 1939 :

« Rosenthal dépose sur la peau rasée, de chaque côté de la colonne vertébrale, une goutte de la suspension de B. C. G. destinée à la vaccination des enfants nouveau-nés par voie buccale. A l'aide d'une aiguille, on fait, dans chaque goutte, 30 piqûres n'intéressant que

(1) The multiple Puncture method of B. C. G. vaccination (*American Revue of Tuberculosis*, janvier 1939, p. 128).

les couches superficielles de la peau, soit, au total, 60 piqûres. »

Six à quinze jours après cette vaccination, de petits nodules du volume d'une tête d'épingle sont perceptibles au palper de la peau. Ces nodules disparaissent en quinze jours environ.

L'étude histologique montre, dans la région la plus superficielle de la peau, des tubercules typiques, avec de nombreuses cellules géantes du type Langhans.

Les cobayes ainsi vaccinés réagissent positivement à l'injection intradermique de 2/10 de centimètre cube dilué au dixième, dans la proportion de 58,3 p. 100 dès le huitième jour, 87,3 p. 100 après quatre semaines, 100 p. 100 au bout de neuf mois, réaction qu'ils présentent trois ans après la vaccination.

Des enfants nouveau-nés vaccinés à l'âge de cinq à sept jours par 30 piqûres sur la face externe du bras gauche ont une réaction positive trois mois et un an après cette vaccination.

La réaction positive est plus précoce chez les enfants vaccinés par cette méthode que chez ceux qui ont subi une injection intradermique.

MM. Nègre et Bretey ont poursuivi les recherches de M. Rosenthal en essayant d'apprécier le degré de résistance à l'infection virulente d'épreuve des animaux ainsi vaccinés et devenus allergiques. En outre, ils ont comparé les résultats obtenus en substituant des scarifications de la peau aux piqûres.

Les cobayes ont été vaccinés, selon les lots, par 30 ou 60 piqûres. Un mois après la vaccination, le premier lot donnait 63 p. 100 de réactions positives ; le second, 85,7 p. 100 de réactions positives.

L'épreuve des animaux par injection souscutanée d'une souche humaine très virulente a été pratiquée un mois après leur prémunition.

Les conclusions de MM. Nègre et Bretey témoignent d'une part, au point de vue de la production de l'allergie, que les scarifications ont donné des résultats sensiblement équivalents aux piqûres ; d'autre part, les cobayes vaccinés par les scarifications ont présenté, vis-à-vis de l'infection d'épreuve, une résistance semblable à celle des cobayes prémunis par les piqûres. Dans les deux cas, les cobayes tués quatre semaines après l'inoculation de bacilles virulents avaient des ganglions inguinaux et sous-lombaires moins volumineux que ceux des témoins ; les rates ne présentaient pas de tubercules, tandis qu'ils se trouvaient très nombreux chez les témoins.

Au bout de six semaines, tous les organes des cobayes non prémunis étaient farcis de tubercules. Le foie et les poumons des cobayes vaccinés étaient, au contraire, en général indemnes de lésions, et les rates à peine granuleuses.

Parallèlement aux expériences si concluantes de MM. Nègre et Bretey, et d'accord avec eux, nous avons poursuivi des recherches analogues chez l'enfant, et tenté d'obtenir, par scarifications, l'imprégnation vaccinale de B. C. G.

Nous en avons rapporté les premiers résultats également en juin 1939 à l'Académie de médecine, et nous croyons utile, après une plus longue expérience, de confirmer nos premières conclusions.

Rappelons aussi la technique que nous avons adoptée : on dépose 3 gouttes de la solution à $0^{cgr},5$ par centimètre cube (émulsion utilisée pour la vaccination buccale) sur la peau du bras à 2 ou 3 centimètres l'une de l'autre ; à travers ces gouttes, on pratique une scarification en croix dont les traits ont environ un centimètre. En outre, après une à deux minutes d'attente, on peut appliquer une petite compresse de gaze, imprégnée de l'émulsion de B. C. G. sur les scarifications cruentées ; on recouvre cette gaze d'un taffetas gommé, et on maintient le pansement ainsi fait pendant quelques heures. Ainsi se joint à la pénétration des germes le long du vaccinostyle une sorte de macération vaccinale transitoire. Hâtons-nous de dire que ce pansement n'est pas indispensable si l'on prend soin de laisser le contact vaccinal se poursuivre pendant 100 à 150 secondes.

Les suites de la vaccination sont des plus simples. La minime plaie de la scarification se cicatrise et disparaît en deux à trois jours. Puis, du quinzième au vingt-cinquième jour, selon qu'il s'agissait de revaccination ou de primovaccination, les traces des scarifications reparaissent et la peau s'infiltrant constitue comme une minime cicatrice chéloïdienne.

Cet aspect subsiste pendant quelques semaines et disparaît progressivement, trois à six mois après la vaccination, sans aucune suppuration locale, sans avoir déterminé aucune réaction ganglionnaire, ni trouble de la santé générale.

Dès que la réaction locale s'est produite, il devient assez facile d'obtenir aussi une légère réaction à la tuberculine, soit par l'épreuve de Pirquet, soit par l'épreuve percutanée, la première nous paraissant même plus constante ; cette réaction devient plus intense une à deux semaines plus tard. La durée de nos observations actuelles nous permet d'affirmer, dans la presque totalité des cas, une persistance de la réaction allergique pendant sept à huit mois au minimum.

Il nous est impossible de dire à l'heure actuelle jusqu'où se poursuivra cette persistance de la réaction allergique. En tout cas, nous ne pouvons que confirmer absolument nos conclusions antérieures : la technique de la prémunition par le vaccin de Calmette-Guérin utilisé par scarifications mérite de recueillir, dès à présent, l'approbation de tous les médecins. Grâce à cette méthode, sans aucune réaction locale ou générale fâcheuse, il nous semble facile d'obtenir le virage à la positivité de la réaction tuberculinique des sujets précédemment non contaminés, c'est-à-dire non allergiques.

L'expérience démontre, et le fait clinique semble bien le confirmer, que l'animal devenu allergique par vaccination supporte sans dommage l'inoculation virulente. La résistance naturelle de l'espèce humaine est encore plus facile à solliciter assurément que celle d'un animal aussi fragile que le cobaye. Nous nous croyons donc autorisés à encourager tous nos confrères à tenter l'application de ce mode de prémunition imité de la vaccination jennérienne, et qui est capable de transformer le problème de la prophylaxie antituberculeuse.

Cette méthode nous paraît répondre mieux encore que la technique antérieure au désir de tous les praticiens d'éviter les petites difficultés occasionnées par une injection sous-cutanée ou intradermique capables de déterminer de petites abcédations, si exceptionnelles soient-elles, par la voie sous-cutanée notamment.

Pour les familles accoutumées à la pratique de la vaccination jennérienne, elle offre une simplicité et une innocuité telles qu'elle est parfaitement acceptée.

Nous avons eu l'occasion de l'appliquer non seulement aux nouveau-nés, mais à des nourrissons chétifs et convalescents de la Pouponnière de Médan (Fondation Zola de l'Assistance publique) et, aussi, à nos élèves infirmières de l'École de Puériculture. Dans ces différentes circonstances, la bénignité de l'intervention et la quasi-constance des résultats obtenus au regard des épreuves tuberculiniques nous semblent devoir justifier tous les espoirs que font entrevoir les résultats expérimentaux. Les quelques sujets dont les scarifications ne permettent pas d'obtenir rapidement la transformation allergique au regard de l'épreuve tuberculinique peuvent être, sans inconvénient, soumis au bout de deux mois, par exemple, à une revaccination de même type. La même technique s'imposera, sans la moindre difficulté, pour le renouvellement vaccinal, après la disparition, au bout d'un temps variable d'ailleurs, de l'allergie vaccinale.

Cette méthode permet, en outre, la vaccination en grande série telle qu'on peut l'exiger pour la prémunition dans les grands centres de rassemblement des troupes indigènes chez qui l'indice tuberculinique est notablement moins élevé que dans la Métropole, en particulier les troupes noires.

Le virage rapide de la réaction, d'abord négative, permet de réduire à un mois environ le temps minimum nécessaire à cette prémunition. Il est inutile d'insister sur l'importance pratique d'une telle constatation.

Ces considérations nous semblent dignes d'être formulées à l'heure présente ; nous serions heureux si cette nouvelle contribution à l'étude de la vaccination contre la tuberculose sollicitait l'attention de nos confrères civils ou militaires et fournissait, dans les conjonctures actuelles, l'occasion d'une large expérience et d'une démonstration éclatante et déjà incontestable pour nous de l'efficacité du vaccin de Calmette-Guérin.

LES FORMES PROLONGÉES ET LES SÉQUELLES DE L'ACRODYNIE INFANTILE

PAR

Robert CLÉMENT
Médecin des hôpitaux.

Les douleurs et les troubles vaso-moteurs et trophiques des mains et des pieds sont les symptômes les plus caractéristiques de l'acrodynie, ce sont les plus « voyants », ce sont eux qui attirent le plus souvent l'attention ; c'est à cause d'eux qu'a prévalu, sur beaucoup d'autres, la dénomination d' « acrodynie » proposée par Chardon, en 1828. Mais le syndrome acropathologique est loin de constituer toute la maladie : les signes psychiques, les troubles circulatoires, l'altération de l'état général, les troubles sécrétoires et trophiques ne sont pas moins importants.

Cette notion du caractère diffus et varié des troubles pathologiques engendrés par l'acrodynie infantile est capitale pour éviter de méconnaître les formes frustes ou atypiques de la maladie ; elle l'est aussi pour apprécier la persistance du processus évolutif, au cours des formes prolongées, à rechutes ou récidivantes.

Les phénomènes pathologiques des mains et des pieds ont pour caractère d'être paroxystiques et d'évoluer par poussées ; leur apparition peut ne pas être la première manifestation de la maladie et être relativement tardive ; ils peuvent être frustes ; ils peuvent manquer tout à fait. Plus fréquemment, le syndrome acropathologique s'atténue et disparaît en quelques semaines ou quelques mois, mais sa disparition ne coïncide pas avec la guérison complète de la maladie, dont les manifestations circulatoires, métaboliques ou psychiques, persistent plus ou moins longtemps.

Nous avons montré ailleurs (1) la grande variété des aspects cliniques présentés par l'acrodynie infantile, surtout au début, et l'importance qu'il y avait pour établir le diagnostic, à déceler les symptômes circulatoires (tachycardie, hypertension artérielle), les troubles du caractère et psychiques qui manquent rarement, les symptômes traduisant les altérations du métabolisme général (amaigrissement, anorexie, polydypsie, etc.), les troubles vaso-moteurs, sécrétoires et trophiques (crises sudorales, érythèmes, sudaminas, desquamation, prurits, etc.).

Au cours de l'évolution, il n'est pas moins important de rechercher systématiquement ces divers symptômes avant d'admettre la guérison de la maladie, alors même que les douleurs et les phénomènes vaso-moteurs des extrémités ont entièrement disparu. La persistance de quelqu'un de ces signes doit toujours faire craindre une nouvelle poussée évolutive. Le retour même à l'état normal apparent ne semble pas mettre à l'abri d'une rechute tardive, puisque quelques récidives, survenues après plusieurs années de guérison paraissant complète, ont été signalées.

La première poussée évolutive dure en général de deux à quatre mois. Elle peut être plus courte et ses manifestations disparaître en quelques semaines.

Mais il n'est pas rare de voir les phénomènes se prolonger plus longtemps, un an et même davantage, avec des phases d'exacerbation et des périodes d'atténuation, sans que les signes périphériques disparaissent franchement l'état général s'aggravant plus ou moins rapidement.

Dans de nombreux cas, les symptômes périphériques s'atténuent et s'effacent, mais l'état général reste mauvais, les troubles du caractère, un peu améliorés, persistent cependant, la tachycardie et l'hypertension artérielle restent notables. La maladie, pour être moins apparente, n'en continue pas moins à évoluer, et on verra réapparaître le syndrome acropathologique, en général avec moins d'intensité que la première fois. Il n'y a pas de règle absolue ni pour la durée des phases de rémission, ni pour la gravité des poussées évolutives ; parfois, c'est à la troisième ou à la quatrième reprise seulement, ou après des signes vasomoteurs ou douloureux particulièrement prolongés, que font leur apparition les troubles trophiques : chute des ongles, perte de substance plus ou moins importante au niveau des doigts. Rocaz (2) signale un cas ayant évolué pendant dix-huit mois ; Debré et Servel de

(1) ROBERT CLÉMENT, Les formes atypiques de l'acrodynie (*La Presse médicale*, 16 octobre 1935).

(2) L'acrodynie infantile (*Monographie*, Doin, 1932 ; *J. de méd. de Bordeaux*, 25 janvier 1928).

Cosmi (1), un ayant duré plus d'un an. Hanaut (2) rapporte l'observation d'une acrodynie évoluant depuis vingt mois et non guérie à la publication. Maria Martino (3) a observé une enfant de trois ans, qui présenta des périodes d'amélioration et d'aggravation et chez laquelle on put compter au moins cinq poussées évolutives s'échelonnant sur une période de sept ans.

Dans quelques cas, les rémissions sont tellement complètes qu'on a l'impression d'une guérison et rien ne fait craindre une récidive tardive. J. Boisserie-Lacroix (4) a rapporté l'histoire d'un enfant qui, atteint une première fois, à l'âge de vingt et un mois, présenta une nouvelle poussée évolutive un an plus tard, qui dura trois mois environ ; une troisième rechute durait encore lors de la publication. Dubourg (5) a cité le cas d'une acrodynie typique ayant fait une rechute un peu moins intense que la première atteinte trois ans après celle-ci. R. Debré et Cléret (6) ont rapporté une rechute après sept années ; Weill-Hallé et Klotz (7), après six ans, et Boisserie-Lacroix, après neuf ans de bonne santé.

Il est souvent difficile de dire si une acrodynie infantile est guérie ou non. Le retour à la normale est lent et progressif, tant que subsistent quelques symptômes, un réveil de l'affection est toujours à craindre. La disparition même de tout trouble pathologique n'est pas une garantie absolue qu'une récidive tardive ne se produira pas.

Souvent, alors que le syndrome acropathologique a entièrement disparu et que la majorité des signes se sont effacés, persistent cependant, souvent pendant fort longtemps, quelques troubles dont l'interprétation ne laisse pas d'être délicate. Le processus est-il toujours évolutif ? S'agit-il de séquelles définitives ? Les phénomènes présentés n'existaient-ils pas antérieurement et n'ont-ils pas été mis en évidence par l'acrodynie évoluant sur un terrain prédisposé ?

Les phénomènes douloureux n'ont pas toujours le type de brûlures ou de cuisson à allure paroxystique rappelant les douleurs causalgiques des plaies vasculaires des membres. Parfois, il s'agit de paresthésies : fourmillements, picotements, l'enfant croit avoir du sable ou des aiguilles dans les mains, il se fait déchausser, croyant avoir de petits cailloux dans ses souliers. Dans d'autres cas, la sensation est surtout prurigineuse et agaçante.

Surtout les sensations pénibles peuvent siéger ailleurs qu'aux mains et aux pieds, notamment au niveau des dents, de la bouche, du cuir chevelu, et quelquefois au niveau de l'abdomen. Dans quelques observations [Rocaz, J. Lévesque et R. Méry (8) ; G. Mouriquand, Bernheim et Badinand (9)], il existait un syndrome douloureux solaire rappelant les crises gastriques du tabes. Le plus souvent, ce syndrome algique est pur, sans troubles digestifs et sans signes locaux ; dans d'autres cas, les troubles gastro-intestinaux tenaient une place importante dans le tableau. Il est difficile de savoir quel rapport il y a entre ces diverses manifestations. Le malade de Mouriquand, Bernheim et Badinand présenta 6 à 7 selles diarrhéiques par jour pendant quelques jours, tandis que les douleurs solaires persistèrent pendant près de deux mois. Dans une observation de R. Pierret, P. Bournoville et G. Lefebvre (10), une diarrhée ocreuse et fétide dura plusieurs jours sans douleurs ; il en fut de même chez un de nos petits malades pendant un mois.

L'existence de douleurs ou de paresthésies, même de prurit en un point quelconque du corps, traduit la continuation du processus évolutif.

Il en est de même des troubles vaso-moteurs

(1) Les formes cliniques de l'acrodynie infantile (*Le Monde médical*, 15 janvier 1930).

(2) *Thèse de Paris*, 1937.

(3) A propos d'un cas d'acrodynie infantile à évolution prolongée (*La Pediatria*, t. XLV, 1er novembre 1937, p. 1003).

(4) Acrodynie récidivante, troisième récidive (*Bull. de la Soc. de méd. inf. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 3, 1936, p. 168, et n° 2, 1937, p. 114).

(5) *Bull de la Soc. de méd. inf. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 3, 1936, p. 170.

(6) Acrodynie infantile à forme mutilante. Récidive après sept ans. Séquelles psychiques et vaso-motrices (*Soc. de Pédiat. de Paris*, mai 1932).

(7) Un cas d'acrodynie récidivante. Étude du syndrome vaso-moteur (*Bull. de la Soc. de Pédiat. de Paris*, 3 juillet 1934 ; *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 déc. 1936).

(8) Acrodynie probable caractérisée par un syndrome abdominal douloureux (*Bull. Soc. de Pédiat.*, n° 10, 19 décembre 1933, p. 528).

(9) Acrodynie avec réactions abdominales (*Pédiatrie*, t. XXIV, n° 1, janvier 1935, p. 8).

(10) Un cas d'acrodynie infantile, avec troubles vasomoteurs graves, diarrhée, chute presque complète des dents, atrophie considérable du maxillaire supérieur et décollement de la muqueuse palatine (*Pédiatrie*, t. XXIV, n° 1, janvier 1935, p. 19).

et sudoraux qui, électivement situés au niveau des mains et des pieds, peuvent aussi s'étendre à tout le corps ou siéger en un point de celui-ci. Les crises sudorales s'accompagnent d'une odeur fade et désagréable assez caractéristique. Leur répétition provoque des sudaminas, la macération de la peau et parfois des pyodermites de types divers. La sudation alterne souvent avec un prurit généralisé, mais, dans d'autres cas, il n'y a pas les transpirations caractéristiques, prurit, éruptions diverses (érythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes, etc.) et desquamation sont les seules manifestations cutanées.

Les muqueuses sont également atteintes dans quelques cas, notamment celles des yeux et de la bouche : conjonctivite et stomatite associées à des éruptions cutanées peuvent être rapportées à tort à d'autres causes.

La conjonctivite avec larmoiement, photophobie et léger œdème palpébral et sous-palpébral, qui est presque de règle dans les formes typiques, doit, même isolée, être considérée comme une manifestation de l'évolution de l'acrodynie au même titre que le syndrome acropathologique. Exceptionnellement, on a signalé des hémorragies sous-conjonctivales et palpébrales et une hypertension rétinienne notable (Weill-Hallé et Klotz), une ulcération de la cornée (Byfield), de la diplopie (M. Bernheim).

Les troubles trophiques témoignent également de l'activité de la maladie : infiltration élastique des extrémités, desquamation en lambeaux, chute des ongles, des dents et des cheveux, perte de substance plus ou moins importante au niveau des doigts ou des maxillaires, plaies atones.

Tant que l'amaigrissement, l'atteinte de l'état général et les troubles de la nutrition persistent, on ne peut conclure à la guérison complète de la maladie. Lorsque celle-ci survient, elle est, en général, annoncée par une reprise de poids et une amélioration de l'état général très nette.

L'anorexie est la règle et contraste habituellement avec la soif ardente, qui constitue souvent pour l'enfant la seule préoccupation susceptible de la faire sortir de son apathie. L'anorexie est parfois remplacée par une véritable boulimie (H. Beutte, H. Janet, R. Marquézy). La soif est parfois tellement impérieuse qu'on a pu la qualifier de polydypsie ou de dypsomanie. Elle ne s'accompagne pas toujours de polyurie et l'on peut se demander si ces troubles correspondent à une atteinte du centre cérébral du métabolisme de l'eau ou si la soif est seulement compensatrice des sueurs profuses. L'hypothèse de l'origine mésencéphalique ou psychique de la polydypsie peut s'appuyer sur l'existence de glycosurie dans quelques cas (Rocaz, R. Dubois, A. Breton et G. Lefebvre) et d'hyperglycorachie dans quelques autres (Lelong et Odinet, Rocaz, R. Marquézy, R. Pierret, G. Mouriquand).

Il faut, en tout cas, considérer ces symptômes comme témoins du caractère évolutif de la maladie, de même que les signes traduisant l'atteinte du système nerveux organique : asthénie et hypotonie musculaire, abolition ou diminution des réflexes tendineux, modifications des réactions électriques, troubles de la miction, myoclonies, accidents convulsifs, qui ont été signalés dans quelques observations.

Les troubles du caractère et du psychisme, qui sont parfois les premiers à s'améliorer, subsistent dans d'autres cas, isolés ou associés à des signes de dénutrition. Il est très délicat de dire le moment où l'on doit les considérer comme séquelles et ce qui permet de les croire en rapport avec un état évolutif.

Tant que l'enfant est triste, sombre, taciturne, replié sur lui-même, le visage anxieux, il semble qu'on ne puisse parler de guérison, surtout chez un enfant qui avait auparavant la gaieté et l'insouciance de son âge. Il en est de même des états dépressifs et des troubles psychiques proprement dits. Par contre, on peut considérer comme séquelles des troubles du caractère, ou une nervosité excessive, ou une émotivité anormale, ou une simple tendance dépressive ou psychasthénique, lorsque ces signes persistent indéfiniment et sans variations chez des sujets par ailleurs normaux. Sur 24 acrodyniques, en apparence guéris, que nous avons pu suivre un temps suffisamment long à l'hôpital Trousseau, 2 ont gardé des troubles du caractère et une nervosité excessive, 1 des troubles psychiques à tendance dépressive que nous avons pu considérer comme des séquelles.

La tachycardie et l'hypertension artérielle, en général associées mais parfois isolées, sont souvent très longues à disparaître. Tant qu'elles

subsistent avec quelques autres troubles, surtout tant qu'elles gardent une allure paroxystique, on peut redouter la possibilité d'une rechute. Cependant, chez 5 enfants, la tachycardie et l'hypertension artérielle nous ont semblé mériter le nom de séquelles par leur persistance indéfinie, en dehors de tout autre trouble.

Si l'on en recherche systématiquement toutes les manifestations, notamment circulatoires, nerveuses ou métaboliques, l'acrodynie infantile paraît moins rare et plus prolongée que ne l'admettent la plupart des auteurs.

Sur 33 malades qui ont fait l'objet d'un travail antérieur (1) :

Neuf étaient encore en évolution (2 depuis quatre mois, 4 depuis plus d'un an, 3 respectivement depuis vingt-six mois, trente mois et quatre ans).

Pour les autres, la guérison est survenue :

Trois fois en moins de six mois ;

Quatre fois entre six mois et un an ;

Quatre fois après une évolution de douze à vingt-quatre-mois ;

Quatre fois entre deux et trois ans ;

Une fois après quatre ans.

Si la maladie s'est prolongée aussi longtemps, ce n'est pas faute d'avoir mis en œuvre tous les traitements classiques : l'atropine, l'acétylcholine, les rayons ultra-violets, le sulfate d'ésérine, les bains carbo-gazeux. Ces diverses médications ont eu à leur actif quelques succès et surtout beaucoup d'améliorations passagères qui auraient pu faire croire à la guérison. Mais, très fréquemment, si les signes périphériques, surtout les douleurs, bénéficiaient de ces médications, quelques symptômes subsistaient et de nouvelles poussées survenaient plus ou moins longtemps après la guérison apparente. On peut espérer que la pyrétothérapie et les ondes courtes, qui nous ont donné quelques succès, raccourciront la durée de l'acrodynie et en amélioreront le pronostic.

Bien que l'acrodynie infantile soit le plus souvent une affection bénigne, la menace d'une mort subite, comme nous avons eu l'occasion de l'observer dans un cas, celle d'une évolution prolongée, de rechutes tardives et la possibilité de séquelles, doit faire réserver le pronostic.

(1) Fréquence des formes prolongées et des séquelles de l'acrodynie infantile (*Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 décembre 1938, p. 1771).

On peut se demander, d'autre part, si certaines tachycardies essentielles, des hypertensions pures, certains états d'émotivité ou de nervosité dits constitutionnels, certaines anomalies de caractère, quelques perversions psychiques, observés chez l'adolescent ou chez l'adulte, n'ont pas eu à leur base une acrodynie infantile, plus ou moins fruste, dont ils seraient le reliquat. La persistance de ces troubles fonctionnels chez certains sujets peut d'ailleurs dépendre en partie d'un terrain prédisposé et ils sont susceptibles de devenir plus apparents sous certaines influences telles que des modifications de l'équilibre endocrinien, au moment de la puberté, de la grossesse et de la ménopause, ou à la suite de fatigues, d'émotions, de chocs psychiques.

Ces notions doivent inciter à déceler et à traiter le plus précocement possible l'acrodynie infantile, même dans ses formes frustes ou atypiques.

L'IMPÉTIGO DE L'ENFANT EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE

PAR

Mme WERTHEIMER
Chef de clinique à la Faculté.

L'impétigo est un des syndromes qu'on rencontre le plus fréquemment en pratique pédiatrique. C'est l'expression clinique de la forme bénigne de l'infection cutanée superficielle s'opposant, au point de vue thérapeutique, à l'érysipèle — la forme grave, — au furoncle et à l'anthrax, formes plus profondes, de l'infection cutanée.

A ce point de vue thérapeutique, le seul que nous considérons aujourd'hui, plusieurs notions sont à retenir :

1. **La contagiosité.** — Elle est extrême, et par contact direct, auto ou hétéro-inoculation. L'impétigo est une maladie microbienne, c'est ce qui explique qu'il se présente parfois, surtout dans les écoles ou les familles nombreuses, sous forme de véritables épidémies. Ce ne sont que des épidémies apparentes. Un isolement strict des lésions infectées suffit à les arrêter.

C'est cette contagiosité des impétigos, peu ou mal soignés, qui explique sa fréquence actuelle. Les déplacements de population, les changements de vie dus aux évacuations multiples de ces dernières semaines, nous valent à l'hospice des Enfants-Assistés, dans le service de notre maître, le professeur Lereboullet, une recrudescence d'impétigos bien supérieure à la recrudescence saisonnière habituelle.

2. **Le terrain** conditionne toujours, non l'apparition de l'impétigo, mais son évolution et sa ténacité.

Un impétigo que nous appellerons accidentel, survenu par contagion chez un enfant bien portant, guérit très vite avec n'importe quel traitement appliqué *proprement* — ce qui n'est d'ailleurs pas toujours le cas en pratique médicale courante.

Au contraire, un impétigo récidivant et tenace, se reproduisant à distance à mesure que le traitement vient à bout des lésions antérieures, alors même que l'on a soigneusement éliminé toute cause de reproduction de l'infection cutanée, est le fait d'enfants débilités chétifs. Souvent, malgré leur aspect floride, ce sont des enfants suralimentés présentant des troubles digestifs chroniques.

Et, lorsque l'impétigo se présente dans un groupement d'enfants comme une épidémie saisonnière, on peut bien souvent prévoir, dès le premier examen, ceux qui seront guéris en trois jours, et ceux qui récidiveront pendant une ou plusieurs semaines.

3. **L'agent provocateur.** — Lorsque nous voyons un impétigo, il est le plus souvent déjà disséminé. Il faut tâcher de retrouver par l'interrogatoire et par l'examen la *première lésion*, qui va nous permettre de trouver la cause. Le cas le plus simple est celui d'une plaie accidentelle infectée : c'est soit un ecthyma des jambes si fréquent dans la deuxième enfance, soit une « tourniole » se transmettant d'un doigt à l'autre à la suite d'un minime panaris phlycténulaire.

S'il n'y a pas de plaie traumatique à l'origine, et si l'impétigo, soigné localement de façon à éviter l'auto-inoculation, se reproduit sans cause évidente, alors il faut chercher une cause provocatrice.

Autour du cuir chevelu : la pédiculose ;

Aux aisselles, aux aines : la gale ;

A la vulve, au sillon interfessier : les oxyures, cause d'impétigo plus rare ;

La cause la plus fréquente est un *prurigo*, secondairement infecté par le grattage. Il faut savoir retrouver la lésion primaire ; la papule de prurigo intacte, et l'on voit alors les trois stades successifs : la papule originelle intacte, grattée, puis excoriée, et dans un troisième temps, après une rapide période d'incubation, impétiginisée. Il y a toujours, lorsque le prurigo est en cause, des éléments aux trois stades qu'on trouve en les recherchant.

Ces deux notions : terrain, agent provocateur, sont importantes au point de vue thérapeutique, car l'impétigo, dans tous ces cas, ne guérira que lorsqu'on aura guéri ou détruit la cause des excoriations cutanées récidivantes, c'est-à-dire le *prurit* si souvent parasitaire chez l'enfant. Et il guérira d'autant plus vite que l'état général sera bon.

D'où la conduite à tenir en présence d'un impétigo :

1° Il faut faire un **examen général**, portant surtout sur l'état digestif et intestinal;

Un *examen d'urine* pour rechercher les complications possibles. Bien que les complications générales soient rares, elles peuvent se voir, l'infection subissant au cours des épidémies des aggravations par passages successifs d'un enfant à l'autre. On voit, de temps à autre, dans les services hospitaliers, une néphrite, voire une septicémie dont l'origine est une infection cutanée, superficielle ;

Une enquête sur le régime que suit l'enfant ; bien souvent les parents se plaignent d'une anorexie qui peut n'être qu'apparente et masquer une suralimentation importante ; c'est l'enfant qui n'a jamais faim aux repas, mais grignote à tout moment de la journée ; ou bien, c'est un gros mangeur jamais rassasié ;

2° Nous avons vu l'importance d'un **examen local minutieux** : chercher la lésion primaire, l'essaimage à distance qui peut être méconnu, l'état des ganglions, la cause provocatrice possible ;

3° Il faut essayer d'examiner, non seulement le petit malade, mais ses frères et sœurs, ses voisins de classe :

Il y a toujours d'autres impétigos dans son entourage. Aussi faudra-t-il isoler, traiter l'état général, traiter l'état local.

Isoler l'enfant est la meilleure solution, malheureusement rarement réalisable. Au moins, peut-on faire l'éviction de l'école jusqu'à guérison. Cette éviction, obligatoire, n'est guère appliquée en pratique, et c'est dommage.

On ne peut que bien rarement, dans sa famille, réaliser l'isolement de l'enfant qui ne se sent pas malade, et dont l'entourage n'admet pas davantage la maladie. Mais, alors, il faut, aussi bien dans son propre intérêt que dans celui de ses frères, isoler la ou les lésions.

Il faut imposer un pansement ou plusieurs pansements, autant qu'il y a de groupes de lésions.

On doit ne jamais laisser les lésions à l'air (sauf dans certains cas chez le nourrisson). Cette pratique a souvent des avantages chez l'adulte et chez le grand enfant ; chez le jeune enfant, c'est l'inoculation de voisinage fatale.

LE TRAITEMENT GÉNÉRAL visera, d'une part, à *redresser le genre de vie et le régime.*

Il faut faire sortir l'enfaut trop confiné, l'exposer au soleil ; à défaut, faire une cure d'ultra-violets, favoriser autant que possible l'exercice et les jeux.

Il est important de régler l'intestin ; supprimer la stase intestinale, débarrasser l'enfant des parasites intestinaux s'il en a.

On obtient souvent de bons résultats en modifiant la flore intestinale par les ferments lactiques, la levure de bière.

La suppression des erreurs de régime, et particulièrement de la suralimentation, est un temps capital du traitement.

Très souvent, il y a lieu de rectifier un régime mal équilibré, trop important ou trop hydrocarboné, parfois carencé en aliments frais.

La simple suppression des gâteaux et des sucreries est très efficace ; elle agit à la fois sur la suralimentation hydrocarbonée et sur l'irrégularité du régime, à repas multiples trop rapprochés.

D'autre part, on doit s'efforcer *d'améliorer l'état général.* Selon les enfants, on peut utiliser l'arsenic à petites doses ; l'huile de foie de morue ; l'adrénaline et le calcium ; l'acide phosphorique ; la strychnine ; chez le grand enfant, certains extraits hépatiques buvables.

On doit essayer d'éviter pendant les poussées d'impétigo :

1° Les injections sous-cutanées ou intramusculaires susceptibles d'être une porte d'entrée pour de nouvelles lésions ;

2° L'iode et les iodures. Le classique sirop iodo-tannique, si efficace chez les mêmes enfants en dehors des périodes d'infection cutanée, est souvent mal toléré par les impétigineux en période aiguë ;

3° La suralimentation ne doit pas être prescrite, puisque, bien au contraire, il faut essayer de la dépister pour la supprimer.

Traitement local. — Celui-ci est particulièrement important. Mais *la façon dont il sera appliqué a bien plus d'importance que la prescription du traitement lui-même.* Bien des impétigos rebelles à tout traitement guériront, quand une bonne infirmière aura fait quelques pansements corrects. Le médecin doit savoir qu'il n'a rien fait en matière d'impétigo quand il a fait son ordonnance, s'il ne s'est assuré qu'elle a été bien comprise et sera bien exécutée.

L'ennemi, c'est la croûte. — Le premier objet est de faire tomber les croûtes. Tous les médecins le savent, mais ils ne pensent pas toujours à le répéter et à le faire comprendre à la personne chargée des soins quotidiens. C'est la cause la plus fréquente de l'échec des traitements.

Tous les moyens sont bons pour faire tomber les croûtes, pourvu qu'ils y arrivent sans traumatisme, et à peu près aseptiquement :

Les compresses de sérum physiologique ;

Les compresses d'eau d'Alibour faible diluée au quart ;

Les pulvérisations ;

Parfois, même, le vieux cataplasme de fécule.

Tous peuvent donner les mêmes bons résultats, à condition d'être répétés assez souvent, toutes les deux heures, assez longtemps pour que la croûte soit ramollie et se détache. Alors, on l'enlève à la pince si elle ne vient pas dans la compresse.

Les phlyctènes purulentes sont mises à plat aseptiquement ; puis on nettoie : alcool ou éther, ou eau d'Alibour.

A partir de ce moment, deux techniques différentes :

Les pommades, les plus fréquemment utilisées.

La classique pommade à l'oxyde jaune, au 1/30, au 1/20, donne d'excellents résultats.

On peut lui adjoindre du goudron de houille, de l'acide salicylique. Voici une formule qui

donne d'excellents résultats lorsque l'épiderme voisin n'est pas irrité.

Oxyde jaune de mercure....	5	grammes.
Acide salicylique........	2	—
Ichtyol..................	3	—
Oxyde de zinc	15	—
Lano-vaseline	75	—

Les crèmes aux sulfates de zinc ou de cuivre seront préférées dans les lésions très diffuses et multiples pour ne pas risquer d'intolérance mercurielle. Il y a de multiples formules de crème d'Alibour, dont voici un type convenant à la majorité des cas :

Sulfate de cuivre...........	0gr,15	
Sulfate de zinc............	0gr,20	
Eau distillée..............	15	grammes.
Oxyde de zinc	5	—
Lanoline	30	—
Vaseline...................	50	—

Cette pommade sera appliquée après avoir détergé et lotionné les lésions avec de l'eau d'Alibour faible diluée au quart ou au tiers.

Lorsque les lésions ont tendance à la chronicité et sont peu irritées, on peut augmenter la proportion de sulfate de cuivre et de sulfate de zinc jusqu'à la doubler.

On peut associer cette pommade d'Alibour à la goudroline (Sézary) :

Sulfate de cuivre...........	0gr,03	
Sulfate de zinc	0gr,05	
Eau distillée..............	3	grammes.
Lanoline	5	—
Goudroline	2	—
Oxyde de zinc	1	gramme
Vaseline...................	10	grammes

Les pommades sulfamidées, certaines pommades vitaminées réussissent souvent aussi. Les pommades ont l'avantage de donner des pansements non adhérents, mais paraissent parfois retarder la cicatrisation.

Les liquides seront préférés aux pommades dans les formes phlycténulaires, et chez le nourrisson, dont les lésions sont souvent si diffuses qu'on ne peut faire de pansement. Il faut alors l'envelopper dans un lange stérilisé ou des compresses stériles.

On emploie, pour toucher les lésions, soit la solution aqueuse de bleu de méthylène à 1/20, soit la solution de Ziehl utilisée au laboratoire, soit une solution de mercurochrome ou de violet de gentiane.

Chez l'enfant plus grand, dans les cas exceptionnels où l'on est obligé de ne pas faire de pansement (impétigo du visage et particulièrement de la lèvre), il faut prendre toutes les précautions nécessaires pour empêcher le grattage et l'auto-inoculation :

Utiliser les « cartons » maintenant les coudes en extension ; avoir soin de tenir les ongles ras.

Les pansements seront renouvelés tous les jours tant que les éléments paraissent infectés. Ils pourront être plus rares quand les plaies seront propres et sans sécrétion purulente. A ce moment, la cicatrisation fait des progrès très rapides.

Certaines formes cliniques un peu particulières d'impétigo appellent quelques remarques :

La perlèche est particulièrement tenace, car constamment réinfectée. Lorsque l'évolution paraît trop torpide, il y a intérêt à employer :

Soit les attouchements au nitrate d'argent ;

Soit les ultra-violets, en utilisant leur action locale.

Le sycosis du cuir chevelu est très long à guérir, il nécessite l'épilation à la pince de tous les poils infectés avant application de solutions antiseptiques : Ziehl ou mercurochrome.

Certains pemphigus épidémiques du nourrisson se rattachent cliniquement aux impétigos et doivent être traités par une asepsie aussi complète que possible dans tous les soins du nourrisson. Il vaut mieux éviter les pommades.

L'eczéma impétiginisé du nourrisson doit être traité sans brutalité :

Pulvérisations plutôt que compresses ;

Pas de solutions irritantes ;

Pas de pommades imperméables, ni de pansements occlusifs.

Bien d'autres formes cliniques seraient intéressantes à étudier au point de vue thérapeutique. Nous n'avons voulu donner, dans ce bref exposé, que quelques indications pratiques ; elles pourront trouver leur utilisation dans la période actuelle où les retours d'évacuation nous amènent presque journellement de nouveaux impétigos.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Splénomégalies chroniques et retard de croissance.

Voici longtemps qu'on a signalé le rôle des altérations de la rate dans l'arrêt de la croissance. Lancereau estimait qu'elles étaient en grande partie responsables des troubles de la croissance notés dans la cachexie palustre de certains enfants, et Brissaud, plus tard, rappelait cette hypothèse dans ses leçons sur l'infantilisme. Dans une leçon récente sur les divers types de nanisme (*Paris médical*, 2 juillet 1939), M. LEREBOULLET rappelle les raisons qui permettent de faire à la rate et au foie une place parmi les causes viscérales de certains nanismes et évoque plusieurs faits qui plaident en faveur d'un nanisme splénique, à certains égards comparable au nanisme rénal.

Peu de faits sont à ce point de vue aussi instructifs que celui publié il y a quelques mois par MM. LEREBOULLET, GRÉGOIRE, JEAN BERNARD et IBARRA (*Soc. française d'hématologie*, 5 juin 1939 et *Le Sang*, t. VII, 1939, p. 791-796), concernant un cas de splénomégalie fibreuse avec retard de croissance staturale. Il s'agissait d'une enfant de onze ans qui, en même temps qu'une très grosse rate, présentait une hypotrophie générale manifeste (taille 1m,17, poids 23kg,400), une anémie marquée, des altérations squelettiques diverses précisées par la radiographie des altérations maxillo-dentaires et chez laquelle, après plusieurs semaines d'observation, la splénectomie fut pratiquée en avril 1938. La rate pesait 470 grammes. Sans insister sur ses lésions histologiques, longuement analysées par les auteurs, nous signalerons qu'il s'agissait là d'une splénomégalie fibreuse ou, mieux encore, d'une réticulo-fibrose de la rate, selon le terme employé récemment par M. Messimy. Ce type est assez rare dans le jeune âge. Ce qui est surtout à signaler, c'est la remarquable action exercée par l'intervention sur la croissance. Avant celle-ci, c'était une enfant chétive et malingre mesurant 1m,17. En septembre 1938, elle mesurait 1m,27. La rapidité et l'importance de cette croissance se superposent d'ailleurs à celles notées dans des faits de splénomégalie hémolytique, comme ceux publiés par M. Grégoire, M. Fiessinger, M. Robert Debré et leurs collaborateurs.

Cette constatation clinique s'oppose aux données expérimentales qui établissent l'existence d'un retard de croissance chez les animaux splénectomisés. Peut-être l'hypotrophie staturale des splénopathes ne représente-t-elle qu'un trouble banal semblable à celui qui accompagne les maladies chroniques sévères, et, dans cette hypothèse, l'ablation de foyer morbide peut être suivie d'une poussée de croissance. Ce que, avec M. JEAN WAPLER qui a étudié dans sa thèse cette question (*Thèse de Paris*, 1939, Lib. Le François), il faut retenir, c'est, d'une part, la réalité d'un nanisme splénique au moins relatif ; d'autre part, l'action favorable que peut exercer l'ablation de la rate malade sur la croissance de l'enfant. Mieux vaut donc, quand l'indication opératoire est bien établie, ne pas retarder trop longtemps la splénectomie, la croissance ne pouvant que souffrir de ce retard

L. R.

La sténose pylorique familiale du nourrisson.

Les travaux sur la sténose du pylore de nourrisson se multiplient. De plus en plus, on admet qu'il s'agit d'une malformation congénitale, et l'un des arguments que l'on peut invoquer est sa nature familiale. Dans une thèse récente, M. BOUYGUES (*Thèse de Paris*, 1939, Marcel Lavergne) publie la belle observation déjà rapportée par M. Lereboullet (*Arch. des mal. de l'appareil digestif*, octobre 1938, et *Le Nourrisson*, novembre 1938), concernant successivement un père atteint de sténose en 1902, dont le diagnostic fut posé par M. Marfan, puis par M. Sevestre, et qui, après six mois, finit par guérir, puis son fils aîné, en 1935, qui est opéré de sténose à l'âge de six semaines ; enfin, son second fils, également opéré, en 1938, au même âge, de sténose typique. De cette observation si démonstrative peuvent être rapprochés divers autres cas groupés par M. Bouygues, dont le plus récent est celui de M. Pouyanne, concernant deux jumeaux qui furent opérés le même jour pour sténose pylorique.

M. A. MARTIN a, de son côté, observé 5 cas familiaux de sténose groupés en 1936 dans la thèse de Mme Orgeolet. La preuve de la nature congénitale de la malformation pylorique est, au surplus, prouvée également par son association fréquente à d'autres malformations (bec-de-lièvre, maladie de Roger, etc...).

L. R.

Le rhumatisme chronique ankylosant de l'enfant.

A propos d'une observation suivie dans le service du professeur Nobécourt, Mme PATEY-DUCLAUX a publié une intéressante et consciencieuse étude sur le rhumatisme chimique de l'enfant (*Thèse de Paris*, 1939, libr. Arnette).

Pour elle, la subdivision nosologique des rhumatismes chroniques ankylosants de l'enfant ne peut être actuellement bien établie. Mais, schématiquement, il semble que l'on puisse distinguer deux groupes principaux dans cette affection : *a*. Les rhumatismes ostéo-articulaires ; *b*. les rhumatismes fibreux dont le syndrome de Still ne serait qu'une des modalités.

Les limites cliniques de ces deux syndromes sont au surplus peu nettes, puisque la présence d'altérations osseuses dans le syndrome de Still a été relevée à plusieurs reprises.

L'étiologie de ces rhumatismes chroniques ankylosants n'est pas établie.

Des facteurs infectieux divers ont été invoqués : le plus important à retenir serait peut-être l'infection streptococcique.

Des facteurs vitaminés peuvent jouer : leur rôle est encore à l'étude.

Des facteurs endocriniens sont possibles.

En revanche, le rôle de la thyroïde paraît des plus douteux.

Si, selon certains auteurs, les parathyroïdes peuvent jouer par hyperfonetionuement, ee sont surtout les surrénales qui paraissent à retenir, selon Mme Patey-Duclaux.

Cliniquement, il existe parfois, au eours du rhumatisme ehronique ankylosant de l'enfant, une pigmentation eutanée. Le syndrome isolé par Felty semblait exister dans le eas publié par l'auteur. L'asthénie, l'hypotension artérielle sont, en outre, de constatation assez fréquente.

Les modifications humorales ont montré parfois des perturbations analogues à celles observées au cours des insuffisanees surréuales.

Les recherches expérimentales de Coryu sur le rat ont montré qu'après surrénalectomie on observait chez eet animal des modifieations osseuses semblables à celles notées dans les rhumatismes chroniques.

L'épreuve thérapeutique par l'aetion de la cortine surrénale a été positive dans une observation de Coryn. Elle n'a pas été probante dans le cas de Mme Patey-Duelaux.

Sans être trop affirmative, elle eonclut qu'il paraît logique de penser à la possibilité d'une altération surrénalienne, soit à la source, soit, plutôt, comme lésion intermédiaire, dans la genèse du rhumatisme chronique ankylosant de l'enfant. L. R.

Le lait acidifié dans l'alimentation des nourrissons.

S'oceupant plus partieulièrement du problème de l'alimentation des nourrissons athrepsiques, dont la ration doit être forte, MeKim Marriott, de Washington, a constaté :

a. Que ces malades bénéficiaient d'un régime à base de babeurre ;

b. Que le suecès du babeurre est dû en grande partie à son acidité ;

c. Que le babeurre, même enrichi en calories par addition d'hydrates de carboue, est un lait careneé.

Aussi, eut-il l'idée d'aeidifier un lait entier non écrémé, soit par fermentation lactique, soit par addition d'une certaine quantité d'aeide.

C'est ce procédé qu'a employé A. G. CARDIACOS (*La Presse médicale d'Egypte*, XXXIe année, no 420, juillet-août 1939, p. 15) en ajoutant tout d'abord au lait des hydrates de carbone soigneusement choisis. Une solution de dextrines (65 à 70 p. 100), qui se dédoublent elles-mêmes en glucose et maltose (20 à 25 p. 100), représente un mélange idéal, à raison de 50 grammes par litre de lait. L'aeide lactique est le plus maniable de tous les acides, à raison de 0gr,50 pour 100 grammes de lait. En dehors de l'utilisation de certaines préparations commereiales toutes prêtes, il est facile de faire réaliser l'équivalent par n'importe quelle « maman intelligente » : à 100 grammes de lait bouilli on ajoute 2 grammes de crème de riz ou de maïs et 5 grammes de sucre. On fait bouillir cinq minutes à feu doux, en remuant l'écume qui se forme ; on laisse refroidir à 37° et on ajoute goutte à goutte une cuiller à café d'une solution aqueuse d'acide lactique officinal à 10 p. 100, tout en continuant à agiter vivement pour éviter la formation de grumeaux.

L'aeidification a pour résultat :

1° De neutraliser les substances tampons du lait, respousables de la diminution de l'acidité du suc gastrique ;

2° De donuer au lait le *p*H eouvenable pour l'action des ferments de l'estomac.

Le lait artificiellement acidifié à l'aeide lactique peut, dès lors, remplacer, en cas de nécessité, le lait maternel ; il convient tout particulièrement aux nourrissons athrepsiques ainsi qu'à eeux présentant des troubles gastro-intestinaux, tout en faisant la part des insueeès que l'on peut reneontrer, eomme avee tous les laits modifiés.

M. POUMAILLOUX.

Les états cholériformes d'origine parentérale observés à l'hospice des Enfants-Assistés.

Les progrès de la diététique ont rendu rarissime le choléra infantile d'origine alimentaire, si fréquent autrefois. On n'observe plus guère que les états eholériformes d'origine extra-digestifs liés presque toujours à une infeetion. C'est à ces faits qu'est eonsacrée la thèse de M. M.-O. CHAMBON, inspirée par le professeur P. Lereboullet, et reposant sur les observations de la elinique Parrot (Paris, 1939, L. Arnette).

Parmi ees infeetions, les unes (diphtérie, méningite eérébro-spinale), bien que très rares comme eauses des états eholériformes, sont justiciables d'une thérapeutique par le sérum spéeifique, joint aux autres moyens thérapeutiques.

Les autres — affeetions grippales, rhino-pharyngées ou pulmonaires, oto-mastoïdite, — sont beaucoup plus fréquentes ; elles sont, avant tout, justiciables d'une thérapeutique préventive (mesures d'hygiène, isolement).

Les états eholériformes secondaires à la ehaleur excessive doivent être rapprochés des précédents ; il faut les prévenir par une surveillance attentive des locaux où vit l'enfant, de son habillement et une bonne hygiène alimentaire.

En présence d'un état eholériforme secondaire, il faut associer à la thérapeutique générale de réhydratation et de désintoxication le traitement de l'infection primitive qu'il faut essayer de dépister par tous les moyens.

FR. SAINT GIRONS.

Le traitement des diarrhées graves des nourrissons.

M. ANDRÉ WIMPHEN a eonsacré à ce sujet une intéressante thèse, inspirée par M. H. Grenet (Paris, 1939, H. Hammont). Laissant de côté toute thérapeutique étiologique, il précise seulement le traitement symptômatique, en ses deux étapes essentielles : phase de diète, phase de réalimentation.

1° *L'étape de diète* dans le service de M. Grenet est aussi sévère que possible, avec mise au repos *absolue* du tube digestif, c'est-à-dire diète complète pendant

douze à vingt-quatre heures. Cela est rendu possible par la perfusion, associée à la transfusion sanguine, qui, comme y insiste l'auteur, fait partie intégrante de la méthode de Schick et Korchitz, fait qui a parfois été oublié en France. Les auteurs emploient aussi, par voie sous-cutanée, le sérum glucosé, qui est toujours indiqué, le sérum bicarbonaté, utile en cas d'acidose, le sérum chloruré, réservé aux vomisseurs. Il faut remarquer, du reste, que M. Marfan préfère la diète hydrique à la diète absolue (sauf les cas rares où l'enfant refuse de boire) et ne la prolonge jamais plus de quarante-huit heures ; il n'use que de faibles quantités de sérum, et y ajoute la caféine et le camphre.

2° *L'étape de réalimentation* a utilisé avec succès, d'après les travaux américains, le babeurre, puis le lait largement ensemencé avec le *Bacillus acidophilus* (isolé en 1900 par Mow). Les auteurs recommandent d'isoler le bacille des selles du nourrisson et de garder le lait à la glacière à partir du moment où il contient 100 000 000 de germes par centimètre cube. La méthode ne peut donc entrer encore dans la pratique courante, et il ne faut pas oublier la technique de réalimentation de Marfan, avec du lait de femme, ou de babeurre vrai non écrémé donné par cuillerée à café.

FR. SAINT GIRONS.

Utilité de la radiographie comme élément de diagnostic des kystes dermoïdes de l'ovaire.

Il est banal de répéter la difficulté des diagnostics gynécologiques, et en particulier celui du kyste dermoïde de l'ovaire.

BURTHIAULT montre de quel appoint peut être la radiographie dans l'établissement de ce diagnostic (*Lyon chirurgical*, mars-avril 1939, p. 147-156).

S'il est possible souvent de penser au kyste, il est rarement donné d'affirmer cliniquement sa nature dermoïde. La majorité des signes cliniques sont trompeurs : jeune âge de la malade, unilatéralité, volume moyen, évolution lente, situation pré-utérine, douleurs fréquentes, consistance pâteuse.

Par contre, 50 p. 100 d'entre eux renferment des dépôts calcaires.

C'est à propos d'un diagnostic hésitant de grossesse que Burthiault a eu l'occasion de faire faire un cliché. Au lieu de montrer un squelette fœtal, celui-ci montre une ombre allongée, de densité homogène, à bord supérieur net et bord inférieur dentelé. On élimine rapidement les hypothèses de calculs urétéral ou vésical, de calcifications ligamentaires pour retenir celle de kyste dermoïde que vérifie l'intervention. Il existe dans la poche une chevelure assez abondante, de la graisse et un os d'aspect de maxillaire inférieur.

Une observation du même genre, avec diagnostic de grossesse réformé par la radiographie, est présentée par André Tierny en 1933.

Si la radiographie ne donne pas d'image caractéristique du kyste dermoïde, on peut cependant dire qu'elle présente, en pratique, un grand intérêt dans deux cas : lorsqu'une femme présente un syndrome d'une tumeur génitale de nature douteuse : la radiographie peut donc fournir la clef du diagnostic ; lorsqu'une malade suspecte de calcul des voies urinaires apporte une radiographie montrant une ombre anormale : on pense alors à la possibilité d'un kyste dermoïde qu'un examen complet permet souvent de déceler.

ÉT. BERNARD.

Contagions tuberculeuses évitables chez les nourrissons.

Dans sa thèse (Paris, 1939, Le François) fondée sur les observations recueillies dans le service du professeur Delbré, Mme M. VEYRIÈRES reconnaît d'abord qu'il est des contagions inévitables, dans l'état actuel de la société : celles que l'on ne pouvait ni prévoir ni prévenir, celles qui se produisent quand les parents, tarés ou d'intelligence obtuse, ne veulent écouter aucun conseil. Mais, le plus souvent, la contagion aurait pu être évitée, et s'explique par une faute d'éducation populaire insuffisante ; négligence de la sage-femme ou de l'infirmière visiteuse ; conseils tardifs ou insuffisamment convaincants des dispensaires ; pitié excessive à l'égard de grands-parents, d'oncles ou tantes, ou d'amis, qu'on ne veut pas contrister en les privant de la vue de l'enfant.

L'auteur propose, pour éviter le plus grand nombre possible de contagions, quatre ordres de mesures :

1° L'éducation des sages-femmes ;

2° L'éducation des assistantes sociales qui pénètrent au cœur des familles ;

3° La construction de logements aérés et sains, évitant ainsi la promiscuité des locaux ouvriers ;

4° L'éducation populaire, qui apprendra aux parents que la tuberculose n'est pas une maladie honteuse, que tout individu présentant des troubles suspects a le devoir de se faire examiner ; que tout tuberculeux a le devoir absolu de s'isoler complètement des nourrissons et enfants ; qu'enfin il est des centres de placement qui permettent d'isoler les nourrissons dans les conditions les plus favorables.

FR. SAINT GIRONS.

Enquête médico-sociale sur 4 996 nourrissons de un mois à un an.

L'enquête de M. P. LASSABLIÈRE (*Acad. de médecine*, 28 mars 1939, t. CXXI, n° 12, p. 456) a porté sur diverses consultations de la mutualité maternelle de différents quartiers, et l'ont amené à des conclusions intéressantes.

L'allaitement au sein a été utilisé, jusqu'à six mois, chez 62 p. 100 des enfants : il est plus fréquent dans les quartiers populeux que dans les quartiers riches

Les mensurations ont montré que le poids, la taille et le périmètre thoracique des nourrissons parisiens ont nettement augmenté depuis cinquante ans, ce qui est en rapport avec les progrès réalisés en hygiène infantile, et coïncide avec un abaissement de la mortalité et de la morbidité.

Les retards de la dentition ont été fréquents.

Les affections pulmonaires ont été constatées chez 12 p. 100 des enfants ; les troubles digestifs se sont manifestés chez 41 p. 100 d'entre eux, plus sou

vent chez ceux qui recevaient du lait de vache pasteurisé que chez ceux auxquels on donnait des laits modifiés.

Les troubles allergiques (eczéma, asthme, etc...) ont été plus fréquents chez les nourrissons soumis à l'allaitement artificiel, surtout par le lait de vache pasteurisé.

Le rachitisme fruste et bénin s'est révélé très fréquent, et peut être attribué à l'insolation insuffisante par suite des poussières urbaines, mais les déformations rachitiques accusées ont été exceptionnelles.

D'une enquête menée dans 339 familles, il ressort que le logement est trop souvent insuffisant, avec aération précaire, humidité, défaut de place, tenue médiocre. De ce côté, beaucoup de progrès restent à réaliser, pour lesquels l'aide de l'État semble indispensable.

FR. SAINT GIRONS.

Les régimes alimentaires et la fonction rénale chez le nourrisson.

Dans le service et le laboratoire de M. Ribadeau-Dumas, Mme I. MARCELOT-SIGUIER a consacré sa thèse (Paris 1938, Imprimerie Tourangelle, 22, rue de la Préfecture, Tours) à l'étude des perturbations du fonctionnement rénal, en dehors de toute néphrite, au cours des différents régimes auxquels sont soumis les nourrissons.

I. *Quand le nourrisson est au sein*, la fonction rénale donne des résultats d'une constance très remarquable : urée sanguine inférieure à 0gr,15 ; diurèse abondante, concentration uréique urinaire très faible (1gr,50 à 2 gr. p. 1 000), débit uréique quotidien minimum (0gr,50 à 1 gr.) ; rapport uréique de Cottet très élevé (20 à 30).

II. *Tout régime artificiel* entraîne, au contraire, une *élévation importante de l'urée sanguine*, avec modification corollaire des autres constantes.

a. *Dans les cas favorables*, le rein peut assumer le travail supplémentaire : l'urée sanguine ne dépasse pas 0,35, la diurèse n'est pas trop abaissée ; la concentration uréique, très augmentée (6 à 10 p. 1 000), suffit à assurer la dépuration urinaire, avec débit moyen quotidien de 1gr,50 à 2 grammes. Le rapport uréique reste bon.

b. Mais, dans certains cas, à la longue, le travail rénal excessif entraîne une fatigue secondaire de l'organe, que traduit une diminution de la concentration uréique urinaire : elle devient impuissante à assurer la dépuration de l'organisme ; l'urée sanguine monte à 0gr,50 et davantage.

III. *Les conséquences* de cette rétention uréique sont variables, après une place de tolérance plus ou moins longue.

a. Il s'agit souvent d'un *arrêt de la progression pondérale*, que la diminution des protéines du régime suffit à corriger.

b. Parfois, on observe une chute de poids brutal, consécutive souvent à des vomissements abondants, alors qu'il n'existe aucun trouble intestinal ni autre.

c. Souvent il s'agit d'une hypotrophie progressive chez des nourrissons azotémiques, et il convient à ce propos de rappeler les recherches déjà anciennes de P. Nobécourt et M. Maillet.

d. Les infections intercurrentes seront plus graves chez les azotémiques, et constitueront encore, surtout en milieu hospitalier, un facteur d'atrophie.

e. Il est possible que cette azotémie du nourrisson joue un rôle dans l'étiopathologie de certaines néphrites de l'enfance, si souvent obscure, dans la détermination des néphrites aiguës des angines, de la scarlatine.

IV. Le lait sec demi-écrémé paraît l'aliment provoquant les plus profondes modifications humorales. Mais toute alimentation artificielle entraînant l'ingestion de protéines hétérogènes, même la qualité inférieure de l'allaitement maternel, détermine un syndrome humoral très différent de celui du lait de femme.

V. *Le remède* à apporter à ces troubles est essentiellement le retour à l'allaitement maternel. Si celui-ci est impossible, il faut distinguer schématiquement divers cas :

a. Le rein concentre suffisamment, l'urée sanguine se maintient à un taux raisonnable : il n'y a pas lieu de changer de régime ;

b. L'urée monte progressivement. Alors, même si la courbe de poids est satisfaisante et le nourrisson de bonne apparence, il est prudent, étant donnée la possibilité d'accidents ultérieurs, d'instituer la cure de diurèse à jeun, d'ajouter de l'eau à chaque tétée, de remplacer une partie des protéines par des hydrates de carbone.

VI. Mme Marcelot-Siguier pense que le pouvoir de concentration du rein pour l'urée joue un rôle important dans la pathogénie des *fièvres alimentaires* : l'eau est utilisée presque tout entière pour éliminer l'urée, et il n'en reste plus assez pour la perspiration : la thermolyse devient insuffisante.

VII. En conséquence, on ne devra administrer de repas épais au vomisseur qu'après avoir vérifié son urée sanguine ; il faudra lui faire absorber de l'eau entre les repas, et, s'il le vomit, lui injecter du sérum glucosé.

Cet important travail constitue donc un argument de grande valeur en faveur de l'allaitement maternel, auquel on a trop de tendance à renoncer, maintenant que les divers modes d'allaitement artificiel sont des facteurs exceptionnels de troubles digestifs : il reste que seul le lait maternel, apportant au nourrisson ses protéines spécifiques, lui assure une puissance harmonieuse. Toute autre alimentation sera une alimentation déséquilibrée dont souffrira son organisme, parce qu'elle détermine, avec fréquence, une rétention plus ou moins marquée de l'urée sanguine.

FR. SAINT GIRONS.

Traitement de l'oxyurase par les lavements d'éther.

On sait combien est rebelle l'infection intestinale par les oxyures. Les multiples traitements préconisés en sont la preuve, anciens ou modernes, bismuth, éther de Kay, ail, butolan, pyréthrines, etc. La meilleure preuve de leur douteuse efficacité est le conseil

fréquemment donné de recommencer la cure première au bout de quelques jours et ceci quels qu'aient été les soins d'hygiène associés : port de caleçons la nuit, changés toutes les vingt-quatre heures, lavage des mains, suppositoires ou lavements associés à la cure orale.

S. MINDLIN et A. URRIBARRI préconisent les lavements non pas d'éther de Kay (aéthone), mais d'éther officinal sous forme d'huile éthérée. La formule est la suivante : éther, 20 grammes, et vaseline liquide : 100 grammes (*La Prensa medica argentina*, 16 août 1939, p. 1603-1608).

Ils ne donnent aucun médicament par la bouche, aucune pommade anale, mais seulement deux ou trois lavements par jour.

On continue cette thérapeutique pendant une semaine et on recommence après une semaine de repos. Ceci est destiné à agir sur les parasites qui auraient été ingérés au début du traitement et qui ne parviennent au rectum qu'en quinze à dix-huit jours.

Noter que, pour la clientèle de ville, les auteurs essaient depuis peu de temps une formule un peu différente, dans laquelle l'huile de vaseline est remplacée par l'huile de foie de morue et l'huile d'amandes douces.

Les résultats ont toujours été excellents, le traitement absolument inoffensif, réserve faite de très passagères rectites chez les sujets sensibles.

ÉT. BERNARD.

La transfusion du sang chez les enfants.

L'hémothérapie jouit chaque jour de plus de succès chez l'enfant. Faite avec le sang de la mère sous forme d'injections intrafessières, elle donne des résultats étonnants dans un grand nombre de diarrhées rebelles ou de grandes pyrexies.

RAFAEL MACIAS PENA préconise la transfusion elle-même (*Cirugia y Cirujanos*, Mexico, juin et juillet 1939, p. 311-323). Il demande que la transfusion ne soit pas uniquement réservée aux cas d'extrême urgence, mais, au contraire, utilisée avec largesse. Les indications de la transfusion sont classées en huit groupes qui sont : les anémies primitives ou secondaires, les leucémies, l'agranulocytose, l'hémophilie, l'hémogénie, les syndromes hémorragiques par intoxication ou insuffisance hépatique, les intoxications exogènes ou endogènes, les infections, en utilisant le sang pur, l'immuno-transfusion et le sang de convalescent. En chirurgie infantile, transfuser en cas d'hémorragie, shock, et dans le syndrome « pâleur-hyperthermie ».

ÉT. BERNARD.

Hypertension artérielle et médication soufrée.

Parmi les multiples facteurs étiologiques de l'hypertension artérielle, MM. M. LŒPER, A. LEMAIRE, J. COTTET et J. VIGNALOU (*Progrès médical*, 24 juin 1939) étudient le facteur toxique, et spécialement celui qui réside dans la production des phénylamines. De nombreuses expériences, il ressort que la mieux connue de ces substances, la tyramine, constitue, après l'adrénaline, la plus importante des bases hypertensives. Or il est possible, au moins *in vitro*, de réaliser par conjugaison avec le soufre un acide tyramine-sulfurique qui ne possède plus aucune des propriétés vaso-constrictive, hypertensive, mydriatique et hyperglycémiante de la tyramine. Pareille transformation semble pouvoir s'opérer chez l'animal à sang chaud dans le foie. Il était donc logique d'essayer un traitement étiologique de l'hypertension par le souffre administré *per* os ou en injections parentérales. Les auteurs ont utilisé dans ce but du thiophène huileux à la dose de $0^{cgr},20$ par jour sous la peau, du thiophène carbonique soluble à la dose de $0^{cgr},50$ dans les veines et de l'hyposulfite de soude à la dose de 1 à 3 grammes par la bouche. Le résultat fut très souvent excellent chez l'hypertendu exempt, au moins en apparence, de lésions rénales, et porta à la fois sur les manifestations subjectives et sur les chiffres de la tension. Le soufre seul n'ayant aucune action hypotensive immédiate, il faut bien penser qu'il agit comme éliminateur ou neutralisant des substances toxiques hypertensives.

M. DURET.

Luxations habituelles de la clavicule.

F. E. GODOY MOREIRA (professeur de clinique orthopédique et de chirurgie infantile à l'Université de São-Paulo) étudie la pathogénie et le traitement des luxations récidivantes de la clavicule (*Arquivos de Cirurgia Clinica e Experimental*, São-Paulo, avril 1939, p. 121-133).

Rappelant la disproportion entre la tête humérale et sa cavité réceptrice, Godoy Moreira montre la fragilité de la capsule en rapport avec l'extrême mobilité de l'articulation. A l'épaule, comme à la temporo-maxillaire, les luxations sont particulièrement fréquentes. Mais, à la suite de prédispositions anatomiques et pathologiques, la luxation se reproduit à l'occasion du moindre traumatisme et, d'ailleurs, se réduit de même.

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'adultes jeunes, entre vingt et trente ans, surtout hommes et de préférence athlètes ou épileptiques.

Les troubles anatomiques sont : des déformations de la tête parmi lesquelles on note surtout la déformation « en hachette » de Louis Bazy, des dilatations de la capsule, des troubles trophiques de la cavité glénoïde, l'allongement de la longue portion du biceps, la désinsertion antérieure ou inférieure de la capsule ou des muscles péri-articulaires, parfois, enfin, des corps étrangers articulaires.

Trois radiographies montrent des déformations de la tête (deux en hachette). Énumérant et discutant les divers traitements chirurgicaux (de Clainnont-Ehrich, Fristerer, Matti, Galeazzi, Heymanowitsch, Nicola, Lœffler, Spitzy, Eden), Godoy Moreira donne ses préférences à l'opération de Oudard modifiée par Bazy et Wilmoth. Celle-ci donne des résultats non seulement immédiats, mais encore à distance, ainsi qu'en font foi de nombreuses observations.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France par l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
Chaire de pathologie expérimentale et comparée.

LEÇON INAUGURALE

PAR

le Professeur Henri BÉNARD
(28 Novembre 1939).

MONSIEUR LE RECTEUR,

Il y a quelques semaines, dans une émouvante évocation des heures douloureuses que nous vivons, vous avez montré que le devoir de cette université était la reprise normale et régulière de ses travaux. Vous avez voulu que cette usine intellectuelle, comme vous l'appelez, remplît sa tâche au même titre que les autres, et que, tout comme aux jours héroïques de notre histoire, autrefois à Valmy, hier à Verdun, la pensée française fût aux côtés de nos armes. Dans le silence et le recueillement où elles tombaient, ces mâles paroles n'ont pas trouvé des cœurs indifférents, et soyez certain que vous n'aurez, autour de vous, qu'émulation pour répondre à votre vibrant et patriotique appel.

C'est en partant sans doute du même principe que vous avez décidé de laisser à ces leçons inaugurales le plus possible de leur éclat cérémonial. Votre présence, aujourd'hui, n'est pas seulement pour moi un grand honneur. Permettez-moi d'y voir une marque de plus, entre bien d'autres, de votre attachement à cette faculté, cette grande famille que vous n'avez quittée, appelé à de hautes fonctions, que pour la mieux servir.

MONSIEUR LE DOYEN,

En vous entendant prononcer les trop aimables paroles dont vous m'honoriez tout à l'heure, je ne pouvais m'empêcher de penser qu'elles étaient dictées par la vieille amitié née de nos fréquents contacts à l'Hôtel-Dieu.

J'ai d'abord connu en vous le savant toujours prêt à répandre le bénéfice de sa science et de sa vaste érudition. Puis, quand le moment vint pour vous d'être appelé à diriger cette grande maison, c'est avec joie et confiance qu'on vous a vu apporter dans cette charge le prestige de votre haute autorité scientifique et l'appoint concret de votre esprit d'organisation et de méthode. Au savant universellement connu comme à son respecté doyen, la Faculté se doit de rendre un double hommage.

MESSIEURS LES PROFESSEURS,
MESDAMES,
MESSIEURS,
MES CHERS AMIS,

En toute autre circonstance que celle tragique du temps présent, une cérémonie comme celle dont vous me faites l'honneur serait une fête, et une fête tout entière.

Aujourd'hui, un voile de tristesse s'appesantit sur elle. Pour la deuxième fois en un quart de siècle, notre valeureux pays est brutalement menacé pour s'être fait, aux côtés de ses alliés, le champion du bon droit et des libertés. Les jeunes sont partis, graves et résolus, que nous eussions sans doute vus ici dans cet amphithéâtre. Derrière eux, leurs aînés, ceux de 1914, ont repris aussi leurs plus modestes positions de combat. Sortis de leur rêve d'écarter de leurs enfants la réalité hideuse d'une nouvelle guerre, ils sont avec eux d'âme et de cœur et, dans le silence de leurs préoccupations, ils leur rapportent tout de leur joie et de leurs peines.

De cet amphithéâtre, où manquent, comme vous, l'un de mes fils, deux de mes frères, de nombreux maîtres et amis, jeunes étudiants aux armées, vers vous comme vers eux s'élèvent toute ma pensée, toute ma sollicitude et toute mon affection.

***

Messieurs, si l'on me demandait, aujourd'hui, d'analyser le mélange complexe d'émotions violentes que je ressens, il n'est pas douteux que c'est un sentiment profond de gratitude que je vous dirais m'étreindre tout d'abord. Le retour sur soi-même, l'impitoyable γνωθι σεαυτον est dans tout succès une rude leçon d'humilité. Il étale grand ouvert le livre de nos dettes, de nos dettes de reconnaissance ; les premières pages en remontent à notre enfance, puisque c'est la loi commune que nous trouvions en la personne de nos chers parents nos premiers et plus généreux créanciers.

Dans une humble maison d'un quartier périphérique de Paris, un médecin praticien

consacrait sa vie à l'éducation de ses enfants. Rentrant d'un dur labeur, il trouvait l'imposant programme des devoirs journaliers de quatre lycéens ; aucune version, aucun problème, aucune dissertation ne lui ont échappé. Cet homme était mon père. Secondé par une épouse à son image, il avait, comme ma chère mère, mis toute son ambition dans l'avenir de ses enfants. Mes frères et moi, nous leur devons tout ce que nous sommes.

Mon père n'était pas venu d'emblée à la médecine : prix d'honneur de mathématiques au concours général, élève à l'École polytechnique, licencié en droit, officier d'artillerie, les circonstances l'avaient poussé tardivement vers la médecine, et, comme vos camarades, actuellement en fin d'études, lui aussi avait terminé les siennes, face au même ennemi, comme lieutenant de réserve, à la tête d'une section d'artillerie.

Fortement marqué de son éducation initiale, resté excellent mathématicien et fidèle adepte des disciplines exactes, mon père aimait sincèrement la médecine dont il n'avait cependant retiré que bien peu de satisfactions matérielles. Il avait une admiration pour le sens clinique ou pronostique ; jamais je ne l'ai entendu médire des méthodes médicales ou les sous-estimer par rapport à celles des sciences exactes. Si deux de ses fils furent comme lui polytechniciens, si un troisième entra à l'école de Saint-Cyr, c'est avec joie qu'il me vit entreprendre ma médecine ; il m'encouragea dans la voie des concours, à laquelle il n'avait pu lui-même songer : c'est sa vie que vous avez couronnée, messieurs les Professeurs, le jour où la bienveillance de vos suffrages a fait de moi l'un de vos collègues.

Fils de médecin, je devais devenir gendre de médecin, et mon beau-père, le Dr Rayneau, n'ignore pas quel prix j'attache à la paternelle affection qu'il n'a jamais cessé de me témoigner. Je devins aussi époux de médecin et ceux qui savent ce que c'est pour une femme que la vie de concours de son mari ne manqueront pas d'associer directement ma chère épouse à l'honneur qui m'est fait aujourd'hui.

Me voici, par les études de mon jeune fils, et par celles de ma jeune nièce, en passe de devenir père et oncle de médecin.

Enfin, par l'un de mes frères, je devais entrer dans la famille de mon collègue des hôpitaux Stévenin et du regretté professeur Ménétrier. Pur savant admiré de tous, Ménétrier a laissé derrière lui le souvenir d'une belle carrière, toute de travail et de désintéressement. Il m'adopta dès le début comme l'un des siens et, prenant sans doute dans son affectueuse sollicitude son désir pour une possibilité, il me légua la robe qui avait symbolisé la juste ambition de toute sa vie. C'est elle que je porte aujourd'hui ; puisse-t-elle m'imprégner de toutes les vertus de celui qui me l'a pieusement cédée.

Après mon père, ce fut Gilbert qui décida le plus de l'orientation de ma vie. Jeune étudiant, à peine sorti du P. C. N., je fus, par un ami, introduit à l'hôpital Broussais. Gilbert était alors dans le plein rayonnement de sa gloire : entouré d'une pléiade d'élèves, aujourd'hui des maîtres ou des chefs d'école à leur tour, il donnait une impression d'autorité souveraine à tous ceux qui l'approchaient. Je me revois, prenant, sous la direction de Roubaud ou de Deliou, ces observations minutieuses dont nous redoutions tant la lecture, ou bien, encore, notant jalousement quelques-unes de ces formules lumineuses dont il émaillait son enseignement. C'est à l'Hôtel-Dieu que je fus son interne, puis son chef de laboratoire et son chef de clinique. Il apporta dans la direction de sa chaire, dans les salles, à l'amphithéâtre, au laboratoire, une énergie et un dévouement dont nous ne sûmes que plus tard ce qu'ils avaient de véritablement stoïque. Aimé de ses malades, vénéré de ses élèves auxquels il ne ménagea ni ses conseils, ni ses encouragements, ni son appui, admiré de tous pour sa belle intelligence, sa parole fidèle et sa bonté, Gilbert vécut jusqu'au bout en idole une vie que termina un long et silencieux martyre. Il est de ceux pour lesquels la postérité ne saurait être ingrate, car il a trop laissé comme exemple de courage, de travail, de pensée féconde à cette postérité.

Sur le livre noir des disparus, s'inscrivent encore les noms de deux maîtres qui me furent chers, Campenon et Boulloche.

C'est chez le professeur agrégé Campenon, chirurgien de la Charité, que j'accomplis ma première année d'externat. Grand, maigre,

un peu brusque dans ses manières, il intimidait au premier abord, mais on avait vite fait de reconnaître en lui l'infinie bonté qui était le fond de son caractère. Clinicien réputé, il était en même temps doué des plus belles qualités d'enseignement qui faisaient de son service l'un des plus recherchés.

Au souvenir de mon maître Boulloche, s'attache pour moi celui de ma deuxième année d'externat et de ma première année d'internat. Esprit fin, un peu sceptique, ne maniant la critique qu'avec la plus exquise courtoisie, Boulloche adorait son métier de médecin et était, en fait, l'un des pédiatres les plus en vue. Sa fin prématurée fut une cruelle épreuve pour tous ceux qui l'avaient approché et qui l'avaient aimé.

Parmi les dettes de reconnaissance qui me lient à Gilbert, je n'oublierai jamais que ce fut lui qui m'introduisit auprès de deux de mes maîtres respectés, M. le professeur Achard et M. le doyen Roger.

Autant Gilbert restait dans la tradition de forme pour ce qui était de la tenue générale de son service, autant, Monsieur Achard, votre cadre était celui d'une simplicité poussée à l'extrême dont vous ne vous êtes jamais départi. Et vous aviez pourtant déjà derrière vous les travaux d'un grand savant. Votre visite à l'hôpital se passait silencieusement, avec une régularité mathématique, et rien ne vous échappait, vous voyiez tout par vous-même. C'est auprès de vous que j'ai connu L. Ramond, Flandin, Polonovski et nos regrettés collègues Charles Foix et Feuillée, trop tôt ravis à notre affection. Votre bienveillance ne m'a jamais abandonné aux heures les plus graves et, hier encore, j'ai pu mesurer tout le poids de votre généreux appui. Mon cher maître, quand j'avais l'honneur d'être votre interne, vous étiez de ceux qui vantaient les charmes de Paris durant les vacances, ses rues désertes, son calme propice au recueillement et aux méditations. Mais voici qu'aujourd'hui la ville qui vous retenait vous paraît trop étroite et, par delà les mers, vous ne connaissez plus de limites à l'espace. Vous allez, pieux messager de la pensée française, porter au loin tout ce que peut symboliser en dehors de nos frontières le prestige de votre haute personnalité.

Monsieur le doyen Roger, quand Gilbert m'adressa à vous dans l'espoir que vous puissiez m'accueillir comme interne, j'étais déjà votre élève pour avoir lu et relu cet admirable ouvrage où sous le titre modeste d'*Introduction à l'étude de la médecine*, vous avez réussi à grouper tous les éléments essentiels de la pathologie générale. Gilbert eut gain de cause auprès de vous et je fus votre interne. Je revois encore votre visite quotidienne à la Charité ou à l'Hôtel-Dieu. Vous passiez lentement, écoutant d'une oreille bienveillante les explications qu'on vous fournissait; mais, brusquement, vous vous arrêtiez : un détail vous avait frappé et c'était alors l'interrogatoire impitoyable des élèves dont vous aviez la charité de faire grâce à votre interne. Physique, chimie, histoire littéraire, art, philosophie, tout était matière à digression où se donnait libre cours votre universelle érudition.

Mais votre véritable vie était au laboratoire et là, travaillant vous-même, de vos propres mains, montrant par votre exemple ce que c'est que la conduite scientifique d'une expérience, vous avez, malgré la charge de vos nombreuses missions universitaires, poursuivi sans relâche votre féconde carrière de chercheur. Quand j'évoque le brillant succès de vos leçons de pathologie expérimentale, je sens peser en moi de tout son poids la lourde responsabilité que j'assume aujourd'hui.

Près de vous, mon cher maître, étaient venus, comme moi, Laugier, Lévy-Valensi, Binet, mais je ne puis assez penser à celui de votre école qui reste sans doute votre élève préféré, Marcel Garnier. Tout le désignait pour être votre successeur dans cette chaire, quand des circonstances implacables vinrent lui retirer cruellement la juste récompense de son labeur. Sa réponse à l'injustice du sort fut la persévérance dans le travail et l'exemple de la plus courageuse et de la plus stoïque abnégation. A ce savant qui m'honora à plusieurs reprises de sa bienveillance, j'adresse ici, bien haut, l'hommage ému de ma reconnaissance et de mon admiration.

Quand Gilbert nous quitta, trop tôt retiré à ceux qui l'avaient tant aimé, un homme était là, capable de prendre en main la barre abandonnée : c'était vous, mon cher maître, Monsieur Carnot. Vous aviez déjà vos élèves, mais

il y avait place encore dans votre cœur, et c'est ainsi que j'eus la bonne fortune d'être adopté. Ce fut pour moi un honneur et une joie que d'entrer dans votre école et de m'imprégner de ce fécond enthousiasme qui rayonne de vous comme une ardente chaleur, du feu de votre double culture scientifique et médicale. Depuis lors, votre inépuisable bienveillance m'a conduit jusqu'ici. Mon cher maître, il y a plusieurs façons d'être un chef d'école. Il y a la manière germanique, rigide, distante et froide, et il y a la vôtre. « Que voulez-vous, expliquiez-vous un jour, j'ai beaucoup d'enfants, j'en ai des petits, j'en ai des grands » ; certes, vos élèves sont plus nombreux encore, mais parmi eux, aussi, il y a des petits, il y a des grands, et c'est pour vous une nouvelle et vaste famille. Vous l'avez dirigée sans autre forme d'autorité que celle qu'inspirent l'admiration de votre œuvre et la respectueuse affection envers votre personne. Ceux qui, comme moi, ont eu la chance de rester longtemps à vos côtés, ont vu de quelle façon vous avez su porter, sur vos robustes épaules, un nom deux fois illustre dans la science et dans l'histoire.

C'est auprès de Gilbert ou de M. Carnot que j'ai connu nombre de leurs élèves qui sont devenus pour moi des maîtres ou des amis.

Le professeur Lereboullet, dont j'ai été longtemps l'assistant à la consultation de l'Hôtel-Dieu, m'a toujours entouré de sa bienveillante sollicitude. Il fut pour moi le plus affectueux des maîtres, et je le prie d'agréer ici l'expression de ma bien sincère reconnaissance.

Le professeur Rathery m'a, un des premiers, orienté vers cette chaire. Ses conseils m'ont été précieux et j'aurai sans doute à m'inspirer souvent de son enseignement pour le plus grand bien du mien. Son appui ne m'a jamais fait défaut et je lui exprime ici toute ma gratitude.

Au docteur Herscher, je dois ma préparation à l'internat et des témoignages incessants du bienveillant intérêt qu'il m'a toujours porté.

Le professeur Villaret m'a fait l'honneur de m'associer à son enseignement de perfectionnement à l'Hôtel-Dieu, à Necker, à Broussais. Il fut pour moi, de longue date, à la fois un guide et un ami, un guide aux avis les plus précieux, un ami toujours prêt à devancer l'appel chaque fois qu'un service pouvait être attendu de lui. Ses conseils m'ont toujours dirigé, et je sais, pour l'avoir éprouvé bien des fois, ce que vaut à ma reconnaissance son fidèle et bienveillant appui.

Quant au professeur Baudouin, sa sollicitude à mon égard a été toute fraternelle. Vous qui m'écoutez, jeunes élèves de cette Faculté, je vous souhaite de trouver à l'aube de vos études un aîné, un proche aîné, dont l'affection ne vous quittera plus. Vous pourrez, comme moi, le voir gravir progressivement les échelons successifs de notre hiérarchie et, par la joie que vous en éprouverez, ses succès seront les vôtres. A votre tour, peu à peu, vous le suivrez peut-être et vous n'aurez dès lors de plus vive préoccupation que de rendre à d'autres ce qui vous a été à vous-même si généreusement prodigué.

Mon ami Chabrol et moi, nous avons souvent et longtemps travaillé ensemble. J'ai puisé à ses côtés un peu de sa magnifique puissance d'enseignement, dont les étudiants sont si bons juges et si friands.

Enfin, à la mémoire de mon maître Gilbert, s'attachent encore les noms de Lippmann, Jomier, Chiray, Descomps, Brin, Saint Girons, Tzanck, Gutmann, Lagarenne, Deval, Coury, Mlle Tissier et de mon regretté collègue d'internat Dumont, tous fidèles pionniers de sa vaillante école.

Il me reste encore à rendre hommage à un maître et à un ami.

Un maître, ce fut Lucien Camus, dont j'évoque ici la mémoire, l'éminent physiologiste, directeur de l'Institut supérieur de Vaccine. Ceux de ma génération ont pu apprécier ses puissantes qualités d'enseigneur, alors qu'il était chef des travaux de cette faculté. Déjà connu par de belles recherches physiologiques, dont certaines en collaboration avec le professeur Nicloux, à qui j'adresse ici l'expression de toute ma respectueuse affection, il consacra la seconde moitié de sa vie à l'immunité antivariolique, et l'on sait les immenses services qu'il a rendus dans la prophylaxie contre la variole. Travailleur infatigable, biologiste accompli, il a laissé, en outre, le souvenir d'un homme de cœur prodigue sans réserve de son inépuisable bonté.

Quant à l'ami que fut pour moi mon prédécesseur immédiat dans cette chaire, N. Fies-

singer, je ne sais comment lui exprimer ici tout ce que je lui dois de reconnaissance. L'estime qu'il m'a portée ne tirait pas sa source, comme il arrive souvent, des fréquents contacts d'une éducation médicale commune ; elle était née sur place, au laboratoire, dans la collaboration intime de la recherche. J'eus la bonne fortune que cette estime fût celle d'un homme que son autorité et sa fière indépendance placent parmi les vrais chefs d'école. Pour tout cela, mon cher Fiessinger, je n'aurai jamais assez de souvenir, jamais assez de gratitude.

Enfin, j'aurai garde d'oublier mes fidèles collaborateurs, Lemaire, Merklen, Herbain, Dermer, Mlle Tissier, Mlle Ratner, Mlle Bareillier ; je pense aussi à tous les membres dévoués de notre personnel hospitalier : Mlle Poussot, Mlle Robert, Mlle Lasserre, Mme Migneron. A tous et à toutes, j'adresse ici un chaleureux merci.

***

Puisque la Faculté m'a fait l'insigne honneur de m'appeler à cette chaire de pathologie expérimentale, peut-être estimerez-vous, Messieurs, que mon premier devoir est de m'ouvrir auprès de vous de mes goûts, de mes tendances, de faire, en quelque sorte, ma profession de foi et de vous dire quel est, à mon sens, l'esprit général qui doit présider à l'étude de cette branche si captivante des sciences médicales.

Je dois vous confier tout d'abord qu'un irrésistible attrait m'a depuis longtemps entraîné vers elle. Mon hérédité sans doute, l'empreinte puissante de mes maîtres et de mes amis, le prodigieux essor des disciplines biologiques devaient faire de moi un médecin de laboratoire. Non que je ne reconnaisse à la clinique pure son immense intérêt, non que je ne sache attribuer à l'exercice même de l'acte médical toute sa noblesse, ou que j'oublie les solides vertus du médecin praticien tous les jours penché sur la souffrance humaine, mais on ne saurait refréner ni ses aspirations, ni ses préférences, et c'est là une des raisons pour lesquelles vous me voyez aujourd'hui devant vous.

Si vis me flere, dit un vieil adage latin, emprunté à Horace, ***dolendum est primum ipsi tibi*** ; en traduction libre : si tu veux qu'on t'écoute, commence par t'intéresser toi-même à ce que tu enseignes. Claude Bernard, vingt siècles plus tard, ne pensait pas autrement, lorsqu'il écrivait : *Pour faire de la science, il faut croire à la science.* Que cette condition soit suffisante, nul ne voudrait le prétendre, mais elle est pour le moins nécessaire et je puis vous promettre qu'elle ne connaîtra pas chez moi de défaillance.

Messieurs, je n'ai pas l'intention, dans cette séance solennelle, de m'étendre sur les grands principes de la médecine expérimentale. L'ouvrage célèbre de l'illustre Claude Bernard, aujourd'hui plus que jamais entre toutes les mains, n'incite guère à d'inutiles et dangereuses paraphrases. Par ailleurs, l'histoire de l'expérimentation a été retracée par mon maître, le doyen Roger, dans un style et avec une profondeur de pensée auxquels je serais bien osé de prétendre. Aussi bien, mon but sera-t-il plus modeste, et, puisque je m'adresse à de jeunes futurs médecins, je vais vous parler de l'esprit scientifique médical et de son adaptation à l'évolution de la pathologie expérimentale.

Et, tout d'abord, une question préjudicielle se pose : le médecin, de par sa formation, de par la nature des problèmes qui se présentent journellement à lui, le médecin est-il qualifié pour faire un expérimentateur ? On a souvent fait grief à la médecine d'être tributaire des autres disciplines scientifiques et de devoir bon nombre de ses grandes découvertes à des savants non médecins. Le reproche est en grande partie injuste, si tant est même qu'il soit recevable, à une époque où les différentes sciences n'ont plus de frontières et bénéficient d'un mutuel appui. Il trouverait, du reste, facilement sa réplique et, pour ne citer qu'un exemple, c'est à un médecin, Robert Mayer, qu'on doit l'un des plus grands principes de la physique moderne, celui de l'équivalence du travail et de la chaleur.

Mais laissons de côté cette inutile polémique. Le médecin peut aborder sans crainte la recherche expérimentale, car il possède à un haut degré ces qualités fondamentales que sont l'esprit d'observation, le sens critique et la méthode.

L'esprit d'observation, c'est ce pouvoir merveilleux de saisir un point de détail, une particularité peu saillante qui, sans lui, seraient passés inaperçus. Tout le monde ne possède

pas au même degré cette qualité précieuse, certains n'en sont que médiocrement pourvus : *oculos habent et non videbunt*, comme s'écriait, en levant les bras au ciel, mon vénéré professeur de sixième, devant nos trop fréquentes étourderies ; d'autres, au contraire, ont des yeux qui savent voir, des yeux perçants qui scrutent et fouillent tout sans rien omettre. Jenner était de ceux-là ; on sait où l'a conduit ce don véritablement divin.

L'éducation clinique, qui est à la base de la formation médicale, éveille et avive de la façon la plus certaine le sens d'observation : diagnostic et pronostic en sont, en effet, l'inestimable enjeu. Mais l'expérimentation, a dit Claude Bernard, n'est autre qu'une observation provoquée. Il n'est pas de bonne expérience sans une observation complète et minutieuse : un détail en apparence insignifiant, une anomalie imprévue peuvent mettre sur la voie d'une découverte tout comme un signe clinique discret peut décider d'un diagnostic jusqu'alors hésitant. L'esprit médical et l'esprit expérimental, tous deux tributaires de celui d'observation, se rejoignent donc ici au point de s'identifier.

Le sens critique et la méthode sont les compléments indispensables de l'esprit d'observation. Est-il meilleure école que la nôtre pour les développer ? Songez au médecin qui, devant le récit souvent abondant et confus de son malade, doit se livrer à un très difficile et laborieux examen, écarter l'inutile, retenir l'essentiel, revenir à chaque instant au fait, conduire, en un mot, son enquête avec toute la sagacité d'un juge d'instruction. Cette enquête terminée, les signes physiques soigneusement observés, il lui faudra encore établir la subordination réciproque de tous les symptômes avant de prétendre remonter à leur cause commune et première. Que de difficultés dans cette marche au diagnostic, que d'embûches, que de possibilités de s'égarer sur une fausse piste ! Mais c'est là l'entraînement journalier du médecin. Les qualités de discernement dont il fait preuve au lit du malade, pourquoi s'éclipseraient-elles subitement devant la table d'expérience de son laboratoire ? La physiopathologie est une, provoquée ou spontanée : l'animal ne répond pas forcément d'une façon simple aux excitations ou aux lésions artificielles ; ses réactions sont habituellement multiples ; comme chez le malade, il faut interpréter et choisir et, ici encore, l'expérimentateur rejoint le médecin.

L'esprit d'observation, lorsqu'il s'appuie sur un sens solide de la critique et de la méthode, peut conduire aux initiatives expérimentales les plus fécondes.

J'ai prononcé tout à l'heure, devant vous, le nom vénéré de Jenner. Méditons ensemble, si vous le voulez bien, sur le mécanisme de sa géniale découverte.

Nous sommes à la fin du XVIII[e] siècle ; un terrible fléau, de triste histoire, décime encore les villes et les campagnes : c'est la variole, dont les formes malignes et les effroyables complications tuent, défigurent ou aveuglent d'innombrables victimes. Un seul remède a pu être opposé jusqu'ici à cette inexorable maladie : la variolisation rapportée en Europe par Lady Montague, mais cette méthode n'est pas sans danger : au lieu d'une variole bénigne, elle peut faire apparaître une variole redoutable, et, d'autre part, elle a le grave inconvénient d'entretenir et de disséminer le virus variolique.

Une notion court dans le comté du Glocester, où Jenner exerçait les fonctions de médecin variolisateur : les vachers et vachères qui ont contracté auprès de leurs animaux une maladie pustuleuse, le *cow-pox*, peuvent franchir impunément les épidémies de variole les plus sévères. Pour tout autre que Jenner, cette affirmation n'évoque que scepticisme. L'illustre médecin anglais en saisit toute la portée, et n'a de cesse de la vérifier. Il s'informe auprès de ses collègues variolisateurs. Il recherche surtout ce fameux cow-pox qu'il s'attache à distinguer des affections similaires mais inactives. Patiemment, laborieusement, il finit par s'en faire une idée précise. C'est dans ces conditions que, le 14 mai 1796, on lui amène une jeune fille, Sarah Nelmes, portant sur la main trois pustules, qu'il reconnaît comme du plus authentique cow-pox. Il prélève un peu du contenu de ces éléments et l'inocule au bras d'un jeune enfant, James Phipps. Au bout de quelques jours se développent des éléments en tous points comparables à ceux de Sarah Nelmes. Le cow-pox n'est donc pas seulement transmissible de la vache à l'homme ; il peut être inoculé de l'homme à l'homme et, par suite, être entretenu.

Reste à prouver qu'il met à l'abri de la variole. L'année suivante, Jenner revoit l'enfant, James Phipps, et pratique sur lui, comme il le faisait couramment sur les enfants de son âge, la variolisation. Il attend, le cœur plein d'un espoir immense ; les journées lui paraissent des siècles. Voici le cinquième jour, rien ne se développe aux points d'inoculation ; voici le sixième, le septième, le huitième, rien encore ; son émotion est à son comble, puis c'est le triomphe : aucune trace d'éruption n'apparaît les jours suivants. La preuve est faite ; l'expérience cruciale est réalisée : la vaccination protège contre la variolisation et, par suite, contre la variole.

La découverte de Jenner est d'une portée telle qu'elle n'a jamais été surclassée. Elle s'inscrit, à n'en pas douter, comme la première et la plus belle conquête de la pathologie expérimentale et comparée. Une expérience, en effet, est à sa base, expérience d'une étonnante simplicité, sans laboratoire, sans outillage particulier, expérience de grand maître en réalité, et qui n'eût jamais été conçue sans un long travail d'observation infaillible, sans un jugement et une méthode relevant du génie. *Gloria nobis.* Ainsi sait parfois expérimenter un médecin.

Messieurs, c'est un fait banal dans l'histoire générale des sciences, que beaucoup de leurs progrès sont dus à la précision de plus en plus grande apportée dans la pratique des mesures. La physique, la chimie, la mécanique, en sont des exemples frappants. Le médecin peut-il suivre dans cette voie les autres savants ? Est-il capable de s'adapter à cette discipline particulière de rigueur ? Possède-t-il, en un mot, le sens de la précision ?

Nous touchons ici à l'une des critiques les plus souvent formulées à l'égard de l'esprit scientifique médical. On reproche volontiers au médecin qui expérimente de se contenter d'à-peu-près, d'aimer les méthodes simples et rapides, de ménager dans ses conclusions des portes de sortie, bref, de donner trop souvent l'apparence du vague et de l'imprécis.

Examinons en toute conscience ce qu'il peut y avoir de bien-fondé ou d'injuste dans ce jugement. Et, tout d'abord, comment qualifier d'imprécis le médecin qui situe au niveau d'un segment de moelle le siège d'une compression, au niveau du faisceau de His la cause d'une bradycardie, au niveau de l'hypophyse, des parathyroïdes, des surrénales l'origine de tel ou tel trouble endocrinien.

Certes, on est obligé de reconnaître que les sciences biologiques et, par conséquent, la médecine, ne disposent que de peu de méthodes propres, dont l'exactitude puisse rivaliser avec celle des sciences fondamentales.

Mais il conviendrait de s'entendre ici sur la signification pratique à concéder au mot précision. Du point de vue théorique, la précision s'exprime numériquement par l'erreur relative : elle est dite du centième, du millième, du dix-millième lorsque l'excès ou le défaut rapporté à la valeur réelle ne dépasse pas ces chiffres. Mais, du point de vue pratique, le problème est différent : une méthode peut être tenue sinon pour précise, du moins pour bonne, si elle est capable d'accuser des différences inférieures à celles qu'on est appelé à rencontrer. Sous cette réserve, la biologie médicale ne manque pas de techniques précises, c'est-à-dire de précisions appropriées : un pouvoir d'agglutination ne se mesure guère sans une hésitation du simple au double, c'est cependant suffisant pour réaliser un tour de force et distinguer une infection éberthienne d'une infection bien voisine à bacilles paratyphiques. Un dosage courant de l'urée sanguine ne comporte guère qu'une approximation de 10 à 20 p. 100 ; il n'en faut pas plus pour suivre utilement, avec Widal, l'évolution d'une néphrite chronique. Dans ces deux cas, et l'on pourrait multiplier les exemples, la technique d'une précision théoriquement très relative, s'avère cependant excellente, parce que pratiquement suffisante.

Bon nombre de recherches expérimentales réclament des méthodes simples, rapides, applicables sur une minime prise d'essai. Ces qualités sont souvent plus précieuses que la grande exactitude d'une technique plus longue et plus délicate. Elles permettent la répétition des mesures, l'établissement d'une courbe dont les points aberrants s'élimineront d'eux-mêmes. Contrairement à ce qu'on apprécie d'ordinaire, la quantité supplée ici la qualité, et le nombre confère à l'ensemble des déterminations l'avantage d'un contrôle réciproque et d'un mutuel appui.

Ce n'est pas que le biologiste n'ait rien à gagner de la très haute précision ; ce n'est pas

qu'il doive se désintéresser d'améliorer ses méthodes, de perfectionner à l'extrême ses procédés de mesure. L'exemple des sciences exactes est trop instructif à cet égard. Toutes les fois que la technique marque un avantage, le résultat pratique ne tarde pas à suivre, pour le plus grand bien de la science, un perpétuel mouvement.

La médecine n'échappe pas à cette loi. Dans sa course au progrès, elle aussi perfectionne ses méthodes, multiplie ses appareils, les adapte aux besoins toujours plus grands de l'observation et de la recherche expérimentale. Pénétrer plus avant dans l'analyse d'un phénomène biologique, ce n'est pas toujours réussir à le comprendre ; c'est pour le moins recueillir une donnée d'attente, base solide pour des spéculations d'avenir.

Mais, tout comme dans les sciences les plus exactes, l'essor de la technique comporte ici sa dure rançon. Les physiciens nous enseignent tous les jours combien il est difficile d'augmenter tant soit peu l'exactitude d'une mesure. Le maniement d'une micro-balance ne rappelle en rien, par la foule des précautions indispensables, celui d'une bonne balance de sensibilité courante. Si l'on ne craignait pas de transposer une loi célèbre, on pourrait dire que la précision croît comme le logarithme de l'effort qu'elle exige, formule dont vous excuserez la naïveté et qui n'a, bien entendu, que la valeur d'une image.

Ce sacrifice consenti à l'application des méthodes hautement sensibles, celles-ci vont avoir, en biologie, à s'affronter à des problèmes d'une rare complexité. Rien n'est, en effet, aussi difficilement pénétrable que l'être vivant. Le physicien, dans les phénomènes qu'il envisage, réussit le plus souvent à éliminer les facteurs accessoires ou à les réduire à des proportions non gênantes ; il isole ainsi le facteur principal dont il peut, à loisir, graduer l'intensité et suivre les effets : une loi simple sortira parfois de cette étude, loi simple qui se compliquera forcément, par la suite, avec une analyse plus poussée du phénomène.

Le biologiste cherche à procéder de même, mais sa tâche est autrement malaisée. Il n'est pas aussi maître que tout à l'heure des différentes conditions du problème dont certaines ne peuvent être modifiées. Sur bien des points, il doit prendre l'animal tel qu'il se présente à lui. Par ailleurs, une foule de facteurs parfois insoupçonnés peuvent venir fausser, d'une façon inattendue, le résultat d'une expérience, et conduire à une interprétation erronée. Cette variabilité dans les réponses de l'être vivant — malgré des circonstances aussi identiques que possible — est une des formes les plus tangibles de sa complexité ; elle a dérouté plus d'une fois les savants des disciplines rigoureuses lors de leurs premiers contacts avec la biologie. Je me rappelle avoir entendu, quand j'étais étudiant, l'un des maîtres regrettés de cette Faculté, savant physicien et mathématicien, doublé d'un physiologiste éminent, insister sur les difficultés qu'il avait éprouvées lui-même à se familiariser avec la complexité réelle des expériences biologiques en apparence les plus simples. Il citait, à ce propos, le comportement différent des grenouilles d'hiver et des grenouilles d'été dans les recherches qu'il poursuivait. Les expériences cruciales sont exceptionnelles en biologie. Les premiers essais sur la matière vivante ne vont pas sans quelques déboires, mais leur leçon n'est pas inutile pour une plus saine compréhension des phénomènes vitaux.

Devant les difficultés que lui ménage son capricieux matériel expérimental, le biologiste trouve une efficace ressource dans la comparaison statistique. Certes, je ne me dissimule pas les dangers de ce mode d'investigation ; je sais fort bien qu'on a placé humoristiquement la statistique au sommet de la hiérarchie des mensonges, mais la confrontation de nombreux animaux, répartis en plusieurs lots judicieusement traités, reste souvent le seul moyen d'éliminer les facteurs contingents et les variations individuelles. On a dit de la biologie qu'elle était la science des témoins. Aucune formule ne s'applique davantage à la pathologie expérimentale : les témoins doivent être nombreux, aussi nombreux que les animaux sur lesquels on fait agir le facteur à l'étude. Les expériences de contrôle sont la garantie de toute recherche, qu'elles précèdent, qu'elles suivent ou, mieux encore, qu'elles accompagnent les expériences proprement dites. Les petits animaux qu'on peut obtenir en grand nombre provenant d'un même élevage, qu'on peut opposer à un même stade de développement, voire dans une même portée, se prêtent admirablement à cette nécessité du

témoin, et ce ne fut pas un des côtés les moins pittoresques de la pathologie expérimentale que l'exemple de ces savants, glorieux émules des sorciers du moyen âge, vivant parmi les bataillons de leurs souris et de leurs rats et ne les quittant que pour annoncer au monde quelques-unes des grandes découvertes qui ont illustré l'étude des vitamines et des hormones.

***

Messieurs, je viens de vous exposer nombre des exigences de la pathologie expérimentale et je m'aperçois que je me suis laissé aller à un long plaidoyer en faveur de l'esprit scientifique médical. Vous m'en excuserez, mais c'est là ma conviction, et les exemples ne manquent pas autour de moi, de médecins, purs savants, qui sont la justification vivante de ce que j'avance aujourd'hui.

Voici donc le médecin à pied d'œuvre, fort des solides qualités qu'il tient de l'étude même de son art. Devant lui, s'étend le domaine sans limites de la vie, de ses inconnus, de ses brûlants problèmes, de ses mystères. Une curiosité insatiable l'anime, un désir grandissant le pénètre, il ne lui suffit plus d'observer, d'analyser, de recueillir, son ambition le déborde ; il lui faut encore prévoir, synthétiser comprendre.

Ces aspirations scientifiques ne datent pas d'hier ; elles sont nées avec le monde ; elles sont un des héritages les plus sacrés et les plus intangibles du vieil homme. Comment se sont-elles manifestées tout d'abord, comment ont-elles grandi dans les envolées sublimes du génie humain ? Écoutons, si vous le voulez bien, l'enseignement de l'histoire.

De tout temps, vous disais-je, l'homme a cherché à pénétrer l'inconnu qui l'entoure ; de tout temps, il a été tourmenté de ce fécond besoin du *rerum cognoscere causas*, et son intelligence n'a cessé de s'attaquer aux différents mystères dont il est le journalier témoin. Doté, pour seul mais puissant moyen, des admirables préceptes de l'enseignement hippocratique, le médecin a tout d'abord minutieusement observé les faits, dressé le bilan des données positives, puis, son enquête terminée, il a construit sur leurs solides assises des hypothèses dont certaines ont reçu la consécration du temps.

Mais franchissons les siècles. Il devait appartenir à Galien d'étendre le domaine forcément restreint de l'observation spontanée par celui autrement vaste de l'observation provoquée, c'est-à-dire de l'expérimentation. Du même coup, la physiologie est créée : les sections de la moelle, celles des nerfs, révèlent le rôle du système nerveux ; la ligature des uretères permet de situer au niveau du rein la formation de l'urine.

Il faut attendre encore pour voir éclore les découvertes historiques de Vesale et de Harvey, tandis que le génie de Bacon et celui de Descartes jettent les bases fondamentales de la science et de ses méthodes.

Malgré ce brillant départ, la médecine expérimentale allait connaître de dures épreuves. Retardée par l'insuffisance de ses moyens, elle perd pied et s'éclipse devant la masse des hypothèses et des systèmes médico-philosophiques en apparence plus séduisants qu'elle et plus compréhensifs, et que leur manque de preuve et leur complaisance même préservent de toute critique.

Mais la médecine véritablement scientifique se préparait une éclatante revanche.

Je vous ai parlé deux fois déjà de la découverte géniale de Jenner.

Quelques années auparavant, Lavoisier, en qui on ne sait lequel admirer le plus, du chimiste ou du physiologiste, donnait l'explication de la respiration et de la chaleur animale.

Puis ce fut la méthode anatomo-clinique qui, avec Laennec, Louis, Andral, Bretonneau, permit d'isoler les infections spécifiques, tandis que les travaux de Bichat et de Virchow créaient l'anatomie et la pathologie générales des tissus et des cellules.

L'heure était propice à de grandes découvertes expérimentales. Elles surgirent tout à coup, pour la plus grande gloire du génie français. L'œuvre de Claude Bernard et celle de Pasteur vouent notre pays à la reconnaissance du monde entier ; elles n'ont pas seulement imprimé à la recherche un élan irrésistible ; elles représentent de véritables révolutions scientifiques, révolutions fécondes, aux résultats immédiats immenses, aux répercussions lointaines imprévisibles.

C'est à l'aube de cette époque féerique, que fut créée la chaire dont je reçois aujourd'hui la charge.

Elle le fut sous le titre de Chaire de médecine comparée. Un rapport rédigé par Littré en précisait ainsi le but : « Ce que la comparaison des organismes est à l'anatomie, ce que la comparaison des fonctions est à la physiologie, la comparaison des maladies d'espèce à espèce, et de classe à classe, l'est à la pathologie. La médecine comparée, poursuivait Littré, doit naturellement conduire à la connaissance générale des maladies par le rapprochement et la comparaison des divers états morbides chez l'homme et chez les animaux, mais elle a, dans sa manière de procéder, des méthodes et des recherches spéciales. Son caractère scientifique repose essentiellement sur la pathologie expérimentale (1). »

Ainsi définie, la Chaire de médecine comparée ne pouvait mieux convenir qu'à Rayer. L'illustre fondateur de la Société de biologie n'était pas seulement connu par son admirable traité des maladies des reins, il avait fait d'heureuses incursions dans la pathologie comparée, étudié la tuberculose animale, montré la transmission de la morve à l'homme, et, surtout, il partageait avec Davaine l'honneur d'une immense découverte, celle de la bactéridie charbonneuse.

Mais la jeunesse tumultueuse de l'époque fut sourde à tant de gloire ; Rayer ne put faire un cours et se résigna bientôt à abandonner sa chaire.

Celle-ci resta vacante pendant cinq ans. Un nouveau décret du 30 janvier 1869 modifia son titre en celui de Chaire de pathologie comparée et expérimentale et en confia l'enseignement à Brown-Séquard, comme chargé de cours. Cette désignation saisissait pour ainsi dire au vol le nomade qu'était le savant physiologiste. Né à Port-Louis, dans l'île Maurice, Brown-Séquard était venu à Paris en 1838, à vingt et un ans, mais dut quitter la France en 1852 pour des raisons politiques. Après avoir, tour à tour, professé à Richmond, à New-York, à Dublin, à Londres, à Harvard, il revint en France en 1867, pour être chargé, deux ans plus tard, du cours de pathologie comparée et expérimentale. Il ne devait pas s'attarder longtemps dans cette nouvelle fonction. En 1872, il repart pour New-York, rentre à Paris en 1875, accepte en 1877 la Chaire de physiologie de l'Université de Genève, puis retourne en France, l'année suivante, pour succéder à Claude Bernard au Collège de France. Malgré cette vie quelque peu mouvementée, l'œuvre de Brown-Séquard reste immense. Ses travaux sur la physiologie du système nerveux, sa découverte avec Claude Bernard des vaso-constricteurs et surtout sa conception féconde des glandes à sécrétion interne, le placent à juste titre parmi les plus grands novateurs de son époque.

Au départ de Brown-Séquard, la Chaire de pathologie expérimentale et comparée fut confiée à Vulpian. Lorsque, tout à l'heure, je soutenais, devant vous, que le médecin peut faire un homme de science, j'aurais pu me réclamer de cette belle figure qui symbolise la plus harmonieuse synthèse du clinicien et de l'expérimentateur. Physiologiste, anatomopathologiste, neurologiste, Vulpian avait été à même de suppléer Flourens, de succéder à Cruveilhier, d'être le collaborateur intime de Charcot. Cette triple référence le désignait tout particulièrement pour la Chaire de pathologie expérimentale et comparée. Ses leçons sur l'appareil vaso-moteur, sur les nerfs sécréteurs, sur les toxiques et médicaments du système nerveux, sont restés un modèle d'enseignement, tout comme ses travaux en étaient un de perfection expérimentale. Il occupa cette chaire pour le très grand honneur de notre Faculté pendant quinze ans.

Vulpian devait avoir pour successeur Strauss. Une nouvelle discipline s'introduisait avec lui : la bactériologie. Disciple de Pasteur, collaborateur de Chamberland, de Nocard, de Roux et Thuillier, Strauss était connu par ses travaux sur la transmission des maladies virulentes de la mère au fœtus et par ses études sur le choléra. Bactériologiste et hygiéniste avant tout, il s'attaqua à l'ingrat problème de la guérison de la tuberculose, qu'il poursuivit sans relâche, avec ferveur, jusqu'à sa mort.

Et ce fut à nouveau un bactériologiste, Chantemesse, qui lui succéda. Venu tard à la médecine, Chantemesse, après une carrière étonnamment rapide, prit possession, en 1897, de la Chaire de pathologie expérimentale et

(1) RATHERY, Leçon inaugurale.

comparée. Deux importantes découvertes l'avaient déjà rangé, ainsi que son illustre collaborateur F. Widal, parmi les grands savants : la vaccination des animaux par des cultures de bacille typhique tuées par la chaleur, la description du bacille dysentérique. Travailleur inlassable, ardent prosélyte de la bactériologie, Chantemesse fut un apôtre de la vaccination antityphique et consacra sa vie à la répandre. Il ne quitta la Chaire de pathologie expérimentale que pour prendre, en 1904, celle d'hygiène.

Messieurs, avec ce bref retour en arrière, je suis loin d'avoir tout dit du lustre dont n'a cessé de briller la chaire où j'ai l'honneur d'entrer ; mais la tradition n'autorise un juste hommage qu'à l'égard des disparus, et c'est le cœur gros que je me soumets à la rigueur de sa loi. Qu'il me suffise de vous rappeler que je compte, parmi mes prédécesseurs, deux maîtres respectés et un ami, et vous devinerez sans peine tout ce que le silence peut avoir de cruel pour moi.

En remontant avec vous dans le passé de cette chaire, en vous rappelant les maîtres illustres qui l'ont tour à tour occupée, j'ai, par là même, esquissé devant vous quelques-unes des principales tendances de la pathologie expérimentale et comparée.

L'idée créatrice de la chaire fut, nous l'avons vu, la pathologie comparée. On conçoit aisément les espoirs qu'on pouvait fonder sur cette science nouvelle au lendemain de l'essor incomparable de l'anatomie comparée, au lendemain de cette découverte inespérée, née du rapprochement de la vaccine et de la variole. Mais, comme l'avait bien compris Littré, la pathologie comparée ne devait pas se limiter à l'observation pure et simple de la maladie animale, à la mise en lumière de ses similitudes et de ses différences avec la maladie de l'homme ; elle devait nécessairement conduire à des essais de reproduction de la pathologie humaine, autrement dit, à la pathologie expérimentale.

Cet espoir d'obtenir artificiellement chez l'animal la réplique fidèle des maladies de l'homme pouvait, avant l'ère bactérienne, apparaître assez lointain. Il était logique, en tout cas, de s'appuyer dans ces tentatives sur une solide connaissance de la physiologie animale. La physiologie comparée fut ainsi le naturel prélude de la pathologie comparée.

Cette notion devait être d'autant plus facilement acceptée que les esprits étaient tout entiers à l'enthousiasme suscité par les grandes acquisitions de la physiologie. L'étoile de Claude Bernard communiqua de son éclat à celle de Brown-Séquard et de Vulpian, comme elle devait faire naître plus tard celle de Dastre, de Charles Richet.

Claude Bernard, comme le fait observer mon maître Roger, avait pensé qu'il serait peut-être possible un jour de réaliser par des actions strictement physiologiques les divers aspects morbides que nous offre la pathologie. Pour qui connaît l'importance du terrain dans l'éclosion des maladies, cet espoir lointain ne saurait paraître complètement chimérique, mais il était formulé avant son heure ; une nouvelle venue, en effet, attirait à elle tous les regards ; la pathologie expérimentale n'échappa pas à son charme irrésistible et, momentanément délaissée, la physiologie dut céder la place à la bactériologie.

L'œuvre pastorienne devait ouvrir à la pathologie expérimentale une longue ère de triomphe. On conçoit que le bouleversement qu'elle apportait dans des conceptions alors classiques ait rencontré, de la part des médecins, quelque résistance, mais tous ne se sont pas trompés, et l'accueil enthousiaste des Grancher, des Bouchard, des Strauss, des Chantemesse, est là pour faire oublier l'excusable erreur des autres.

Avec la bactériologie, la pathologie expérimentale complète l'œuvre de Jenner. On atténue à volonté la virulence des germes ; on crée artificiellement des souches dont l'injection immunise contre la maladie mortelle : ainsi du choléra des poules, ainsi du charbon, ainsi, plus tard, de la rage. La variole n'est plus la seule maladie dont on sache se préserver : la vaccine a maintenant ses émules, ce sont les virus spécifiques que Pasteur a su créer et que, par hommage à l'illustre médecin anglais, il appelle des vaccins.

Ce n'est là qu'un début : la notion si féconde des processus de défense de l'organisme, la phagocytose, les anticorps, la sérothérapie, le sérodiagnostic, la conception de l'allergie, ne sont que quelques pierres d'angle de ce temple grandiose élevé à la gloire de la pathologie expérimentale et toujours inachevé.

La bactériologie étonnait encore le monde, que la physiologie reparut avec les découvertes sur les glandes endocrines, sur les vitamines et les merveilleuses acquisitions de la chimie biologique et de la chimie physique.

La chimie biologique, introduite par Lavoisier avec sa théorie géniale de la respiration, a toujours occupé une place importante dans les sciences médicales ; mais, comme le fait remarquer Polonovski, elle s'est longtemps limitée au domaine des composés organiques complexes, mal définis, en un mot, à l'au-delà du « connaissable chimique ». Or voici que, depuis une vingtaine d'années, elle a changé ses méthodes et s'identifie de plus en plus avec la chimie classique aussi bien par ses techniques, que par ses hypothèses et par ses lois.

Le résultat de cette évolution fut particulièrement fécond. La respiration de Lavoisier et celle de Pasteur s'éclairent par la notion d'un processus commun : une déshydrogénation lente et un aventureux voyage de l'hydrogène activé, par le dédale de la chaîne des transporteurs, jusqu'à l'oxygène libre ou un accepteur organique. La constitution des vitamines se dévoile et leurs formules développées mettent en évidence des parentés inattendues, ici avec les coferments, là avec les hormones génitales, ou les carbures cancérigènes. Et ce n'est là que quelques-unes des plus merveilleuses acquisitions.

Parallèlement, la physico-chimie précise la notion de *p*H. Par l'emploi des rayons X, elle dissèque les molécules et nous livre leur structure ; par l'utilisation des radiations ultraviolettes, elle modifie les propriétés des corps et leur confère, comme dans le cas de l'ergostérol, des actions biologiques spécifiques d'une puissance insoupçonnée.

Devant cette emprise grandissante de la chimie et de la physico-chimie, devant leurs méthodes spéciales de plus en plus nombreuses, et de plus en plus complexes, le médecin même doté d'une solide culture scientifique se trouve vite débordé. Loin de lui de vouloir aventurer ses recherches dans un domaine dont il sent déjà qu'il n'est plus le sien ; mais il a le devoir de garder avec les disciplines nouvelles le contact le plus étroit. Dans cette tour de Babel, où s'abrite actuellement la biologie expérimentale, chacun des occupants doit faire en sorte de s'assimiler un peu au moins des langues qui lui sont étrangères. A ce prix seulement, la collaboration pourra être féconde, à ce prix seulement elle donnera son plein effet.

***

Et, maintenant, revenons à vous, messieurs les étudiants. Nouveau titulaire de cette chaire, comment vais-je, à mon tour, prendre ma part de responsabilité et d'effort, comment vais-je remplir la mission que mes collègues m'ont fait le grand honneur de me confier ?

La Chaire de pathologie expérimentale et comparée est tout à la fois une chaire d'enseignement et de recherche.

Après ce que nous avons dit du domaine de la pathologie expérimentale, domaine immense dont les limites reculent de jour en jour ou s'estompent au point de disparaître, il semble qu'on n'ait que l'embarras du choix pour trouver la matière d'un enseignement. Mais cet enseignement ne saurait être la simple réplique de celui de physiologie, ni un écho lointain de celui de chimie biologique ou de celui de bactériologie. La pathologie expérimentale a sa place aux côtés de ces différentes disciplines et, si elle leur fait nécessairement de nombreux et larges emprunts, elle ne le fait nullement au détriment de sa physionomie propre. Plus près du malade que la physiologie ou la chimie biologique, plus près de ces dernières que la pathologie générale, elle peut reprendre certaines questions communes sans les concevoir de la même façon ; elle peut donner à l'étudiant l'impression du nouveau sur des sujets importants dont il possède déjà les bases ou, même, dont certains aspects spéciaux lui sont déjà familiers.

C'est dans cet esprit que nous aborderons, cette année, l'étude des glandes endocrines.

D'autres problèmes se présenteront ultérieurement, touchant les diverses fonctions du foie et des reins, les divers métabolismes, les intoxications, les maladies par carence.

Quant à la pathologie comparée, elle ne sera pas non plus oubliée et, continuant l'heureuse tradition ouverte et suivie par mes prédécesseurs, je compte demander à mes distingués collègues de l'École d'Alfort, le professeur Robin et le professeur Panisset, de bien vou-

loir nous faire toujours l'honneur de cette précieuse collaboration qu'ils ont apportée ici, avec tant de bonne grâce et tant de succès.

Enfin, tous les ans, des démonstrations pratiques sous la direction de mon chef des travaux compléteront heureusement mon enseignement personnel.

Messieurs, dans les circonstances présentes, je ne crois pas devoir sortir d'un cours classique relativement élémentaire. Il importe, en effet, d'assurer aux étudiants pressés par les événements la substance du programme régulier de leurs études. Mais, plus tard, je compte distraire, chaque année, quelques leçons au profit d'un problème limité de pathologie expérimentale. Ce sera, si vous le voulez, une sorte d'enseignement complémentaire ou supérieur. Cette manière de procéder a déjà été adoptée par plusieurs de mes collègues, aussi bien dans cette faculté qu'en dehors d'elle, et, d'une façon générale, elle a reçu bon accueil.

Je ferai également tous mes efforts pour instituer au laboratoire un enseignement technique.

Une éducation technique s'impose, en effet, de plus en plus, du fait même de l'évolution scientifique qui caractérise la médecine moderne. Elle est utile au clinicien, qui ne pratiquera jamais par lui-même les nombreux examens qu'il réclame, mais qui doit cependant les connaître dans le détail s'il veut en discuter avec autorité et juger sainement chacune de leurs indications.

Pour le biologiste qui se destine à la recherche, un long apprentissage technique devient une nécessité absolue. Tous les travailleurs ne sont pas à cet égard également éducables. Certains ne feront jamais de bons techniciens. Quel spectacle douloureux pour un chef de laboratoire que de trouver ici des robinets bloqués, là une balance abandonnée en charge, là, encore, de fines gouttelettes de mercure en fuite éperdue sur la table ou sur le sol. Les instruments ont droit à des égards ; ils ont une âme comme les êtres vivants. « Mes appareils, disait un jour un fervent de la technique, ils me connaissent. » Ils le connaissaient, en effet, comme un bon chien connaît son maître, comme un bon cheval connaît l'homme qui le soigne ou celui qui le monte. Entre ses mains prévenantes et habiles, ils étaient souples, confiants, dociles ; ils se seraient cabrés entre celles d'un novice brutal ou maladroit.

A côté de l'enseignement théorique, à côté des démonstrations pratiques et techniques, un autre devoir incombe à la Chaire de pathologie expérimentale et comparée, celui de fonctionner comme centre de recherche. On peut même dire sans exagération que c'est là peut-être son attribution principale, et mes prédécesseurs ont trop bien montré que tel était leur avis pour que je puisse songer à faire mieux que de les suivre. Au reste, Fiessinger, dans une amicale collaboration de tous les jours, m'avait déjà associé à ses travaux, et ce sera ma joie que de conserver autour de moi tous les fidèles collaborateurs dont je sais, pour les avoir vus à l'œuvre, toute la science et tout le dévouement. Un laboratoire sans élèves est une maison sans amis : le nôtre sera largement ouvert aux travailleurs de bonne volonté, aux jeunes comme à leurs aînés, à tous ceux qu'enthousiasme la recherche et qui ont fait vœu de la servir.

Mais ici, Messieurs, un grave problème se présente soudain : nos organisations scientifiques sont-elles en état de faire face aux exigences actuelles de la recherche moderne ?

Je ne veux pas reprendre ici le thème douloureux de la grande misère de nos laboratoires. Certes, ils n'ont rien de ces belles installations de l'industrie ou de certaines universités étrangères, mais un laboratoire modeste est déjà un bien précieux et je connais trop la grande sollicitude de notre respecté doyen pour ne pas espérer l'amélioration du mien.

Mais, à mon avis, la grande gêne qui pèse si lourdement sur l'activité scientifique est d'un autre ordre. Elle concerne moins l'outillage de l'usine intellectuelle que sa main-d'œuvre aux cadres trop réduits, à la situation matérielle trop précaire. Il est rare qu'on ne puisse recueillir les crédits nécessaires à l'acquisition d'un instrument indispensable. Il est beaucoup plus difficile d'obtenir une laborantine supplémentaire dont le travail serait précieux pour telle ou telle recherche expérimentale. La situation des assistants, des préparateurs, n'est pas non plus celle qu'elle devrait être. Ces collaborateurs, la plupart,

d'un niveau scientifique déjà élevé ou très élevé, ne reçoivent pas un traitement qui leur permette en *full-times* de se consacrer intégralement à la recherche. Aux prises avec les exigences matérielles, ils sont obligés de faire appel à d'autres ressources, d'où une dispersion dont on ne saurait leur faire grief, mais qui est éminemment préjudiciable à tout travail scientifique de longue haleine.

Il est juste de reconnaître que, depuis quelques années, un gros effort a été fait pour venir en aide aux pionniers de la recherche. C'est ainsi que des bourses ont été créées, bourses renouvelables, bourses à échelons progressifs, dont les plus élevées correspondent à un traitement moyen. Cette formule est heureuse et ne demande qu'à être développée, et l'on ne peut que faire confiance à ce point de vue à l'éminent directeur de la Recherche scientifique, dont les savants français se plaisent à reconnaître la bienfaisante et inlassable activité.

Accueillir les chercheurs, les encourager d'abord, les sélectionner ensuite rapidement, pour pouvoir assurer aux meilleurs d'entre eux un avenir matériel modeste, tel est l'essentiel de l'organisation du travail scientifique. Malheureusement, ce programme reste inséparable des possibilités budgétaires et, dans les circonstances pénibles que nous traversons, ces mots en disent long sur les difficultés de toutes sortes qu'ils renferment ; mais la question subsiste, urgente pour des temps meilleurs ; l'enjeu en est considérable, car il en va de ces biens inestimables que sont pour le monde entier la science et la pensée françaises.

* * *

Messieurs, je vous avais promis une profession de foi, je l'ai faite longue, trop longue, et je m'en excuse. Voyez seulement dans mon importune insistance la flamme d'un enthousiasme mal contenu.

Dans ces heures tragiques où la mort et la ruine menacent, le travail est un apaisement et une force.

Mettons-nous à notre tâche, le cœur tout à nos jeunes, ne remettons rien de notre effort, soyons confiants ; le monde verra une fois encore de quel solide airain sont nos vertus françaises.

OXYCARBONÉMIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PAR

M. LOEPER, E. GILBRIN et J. TONNET

La précision des méthodes donne au dosage de l'oxyde de carbone dans le sang un nouvel intérêt. En utilisant la méthode de Nicloux, nous avons pu préciser l'oxycarbonémie normale, ses modifications au cours de certains états pathologiques, ses variations au cours des intoxications aiguës, sa persistance après les intoxications chroniques.

Nous allons donner de nos recherches un court exposé synthétique.

I. — L'oxycarbonémie normale.

Gréhant, le premier, a démontré l'existence de petites quantités d'oxyde de carbone à l'état normal dans le sang de l'homme et des animaux. Nicloux a confirmé ce fait, et estime que le taux d'oxyde de carbone oscille autour de 1 pour 1 000 centimètres cubes de sang.

L'examen spectroscopique est insuffisant pour apprécier d'aussi petites quantités. Il ne peut mettre en évidence que des taux de 8 à 10 centimètres cubes ; au-dessous, le résultat est négatif. Aussi, un dosage chimique est-il nécessaire. Parmi les diverses méthodes proposées, celle de Nicloux apparaît de beaucoup la plus simple et la plus précise. Elle permet de reconnaître des quantités d'oxyde de carbone de 1 et même 1/2 centimètre cube pour 1 000.

Des taux de 2 à 3 centimètres cubes pour 1 000 d'oxyde de carbone ne sont pas pathologiques. L'oxycarbonémie normale peut même atteindre jusqu'à 4 centimètres cubes pour 1 000 de sang Et Kohn-Abrest confirmait récemment cette notion que beaucoup de chimistes discutaient encore.

II. — L'oxycarbonémie aiguë.

L'oxycarbonémie augmente au cours des intoxication aiguës par le CO; mais son taux ne permet pas d'apprécier la gravité d'une intoxication, les prélèvements de sang n'étant pas tous pratiqués au même stade de l'intoxication.

Chez les intoxiqués décédés, à côté de chiffres

indiscutablement élevés, nous avons trouvé parfois des chiffres assez faibles. Par contre, chez des intoxiqués guéris, nous avons relevé des taux impressionnants dépassant 20 cent. cubes.

On admet, en général, que cette oxycarbonémie s'abaisse rapidement, en quelques heures. Mais il n'en est pas toujours ainsi.

Chez M. A...:	
Le 1er jour	186 cc.
Le 10e —	133 —
Le 12e —	16 —
Le 16e —	8 —
Chez M. B...:	
Le 1er jour	166 cc.
Le 7e —	13 —
Chez M. C...:	
Le 1er jour	83 cc.
Le 7e —	10 —
Chez M. D...:	
Le 1er jour	20 cc.
Le 4e —	13 —
Chez Mlle E...:	
Le 1er jour à 8 h.......	60 cc.
Le — — —18 h.......	13 —
Le 5e — — 8 h.......	10 —
Le 12e — — 8 h.......	3 —

L'oxyde de carbone peut donc, quelquefois, disparaître lentement du milieu sanguin *et se maintenir*, même à un taux relativement élevé, *pendant plusieurs jours*.

Certaines prédispositions individuelles interviennent sans doute : abondance d'ecchymoses ou d'escarres qui retiennent l'oxyde de carbone *in situ* ; âge avancé du sujet, circulation médiocre, ventilation insuffisante et lésions organiques. Les intoxications peuvent se compliquer de lésions cérébrales ou pulmonaires.

Cette persistance nous semble due, surtout, à ce que la fixation de l'oxyde de carbone ne se fait pas seulement sur les hématies, mais aussi sur le foie, le muscle, le système nerveux et dans des régions où il est soustrait à l'action directe de l'oxygène de l'air. Chez un de nos malades décédé de gangrène, nous avons trouvé 33 centimètres cubes pour 1 000 dans le foie, 3 centimètres cubes seulement dans les muscles, et 27 et 33 centimètres cubes dans le cerveau.

Dans le foie, l'oxyde de carbone est certainement fixé sur l'hémoglobine et probablement aussi sur la cellule hépatique ; dérivés hémoglobiniques ou biliaires, lipides, certains éléments aminophénolés peuvent fixer l'oxyde de carbone aussi bien que l'hémoglobine.

Dans le cerveau, la fixation se fait sur les lécithines de la substance nerveuse. Nous avons trouvé 33 centimètres cubes dans la substance blanche et seulement 27 centimètres cubes dans la substance grise. Mais cette faible différence ne suffit pas à contredire la prédilection de l'oxyde de carbone pour la substance grise affirmée par les auteurs.

L'oxyde de carbone persiste longtemps dans les foyers de nécrose ; par l'anoxémie d'abord, par l'action sympathique ensuite, par la stase enfin ; les lésions artérielles antérieures facilitent ces nécroses. En quelque sorte bloqué, l'oxyde de carbone ne peut s'échapper que lentement. C'est peut-être la raison de ces oxycarbonémies prolongées qui sont particulièrement fréquentes au cours de l'intoxication chronique.

III. — Oxycarbonémie chronique.

L'étude de l'intoxication chronique était récemment encore l'objet de nombreuses discussions. Son autonomie même était mise en doute. « Si nous avons de bonnes raisons pour croire à la réalité de l'intoxication chronique, l'étude en est bien peu avancée » (Balthazard). Et la thèse très documentée de H. Weigert ne comporte aucun dosage d'oxyde de carbone.

Nous avons repris cette étude, en dosant l'oxyde de carbone contenu dans le sang des sujets soumis à une intoxication prolongée. Nous avons étudié cinq ouvriers travaillant dans une atmosphère polluée par des émanations de gaz pauvre. Les conditions particulières de leur travail devaient faire attribuer les troubles qu'ils présentaient à une intoxication oxycarbonée chronique. Les dosages d'oxyde de carbone nous ont permis d'affirmer cette étiologie. L'oxycarbonémie chez trois d'entre eux était élevée : 10, 8, 8 centimètres cubes, normale par contre chez les deux autres : 2,6 ; 1,3.

Nous avons été ainsi les premiers à démontrer la *persistance d'une oxycarbonémie pathologique* chez des sujets soumis à une intoxication chronique, même s'ils ont quitté depuis plusieurs semaines la source de leur intoxication.

Ces faits ont été très vivement discutés lorsque nous les avons affirmés. En particulier, au premier Congrès de l'organisation du travail,

on nous a objecté qu'ils étaient en contradiction avec la physiopathologie classique. Pourtant les faits sont ce qu'ils sont. Nous avons d'ailleurs eu récemment la satisfaction de voir M. Kohn-Abrest et M. Duvoir confirmer nos dosages. L'intérêt des constatations de ces auteurs réside en ce que l'un et l'autre, utilisant des techniques différentes, ont confirmé ce que nous avions énoncé dès 1936.

Kohn-Abrest a perfectionné l'appareil de Nicloux pour obtenir l'extraction et l'analyse complète des gaz du sang. Ces conclusions sont conformes aux nôtres :

« Nous avons vérifié que, chez les sujets victimes d'une intoxication chronique ou lente par l'oxyde de carbone, les traces du gaz toxique persistent dans le sang bien au delà des délais après lesquels l'oxyde de carbone serait éliminé chez les sujets atteints d'intoxication aiguë... Nous avons pu fréquemment constater, notamment avec L. Truffert, dans le sang des victimes d'intoxication chronique, la présence de traces anormales d'oxyde de carbone, alors même que lesdites victimes avaient cessé depuis plusieurs semaines, et même depuis plusieurs mois, de séjourner dans ces atmosphères nocives. »

Les premières constatations de Kohn-Abrest remontent à 1922. Sans doute, à ce moment, ne l'avaient-elles pas frappé puisque son travail, qui repose sur sept observations, n'a été publié qu'en novembre 1938, soit deux ans après notre communication.

L. Truffert a repris cette question en utilisant la méthode d'Eggert, Haxthausen, Krots, qui avaient signalé la transparence plus ou moins complète du sang oxycarboné à certaines radiations infrarouges. L. Truffert a pu « suivre la diminution de la transparence du sang parallèlement à l'élimination progressive de l'oxyde de carbone », qui pouvait d'ailleurs durer plusieurs mois.

Que l'on pratique donc l'extraction complète des gaz du sang selon la méthode de Kohn-Abrest ou la transparence du sang à l'infrarouge, les résultats sont les mêmes que ceux que nous avons obtenus avec l'appareil de Nicloux.

Tant dans nos observations que dans celles de Kohn-Abrest, il existe quelques cas où le taux d'oxyde de carbone ne dépasse pas celui de l'oxycarbonémie normale. On peut aussi bien ici nier l'oxycarbonémie qu'admettre qu'elle est passée inaperçue. D'autres travaux, d'ailleurs, confirment nos conclusions :

Fischer et A. Hasse ont mis en évidence l'oxycarbonémie chronique chez six chauffeurs et quatre receveurs des autobus de Dortmund. Présentent les taux les plus élevés les employés qui travaillent sur les lignes périphériques dont les trajets sont les plus longs, les pauses les plus rares et les plus brèves. Les receveurs sont plus intoxiqués que les conducteurs. « Les petites doses d'oxyde de carbone s'éliminent lentement, c'est pourquoi la pause entre deux journées ne suffit pas à éliminer la totalité de l'oxyde de carbone. »

Ainsi, par des méthodes différentes, tous les chercheurs qui se sont attachés à cette question arrivent à la même conclusion concordante. Et Duvoir a pu écrire récemment : « Dans l'intoxication chronique, il est, en effet, maintenant indiscutable qu'il peut être trouvé dans le sang des quantités anormales d'oxyde de carbone pendant des semaines et même des mois après que le sujet a été soustrait à l'atmosphère nocive. »

C'est exactement ce que nous avions dit, malgré les objections qui nous étaient faites.

IV. — L'oxycarbonémie endogène.

On pourrait aussi l'appeler spontanée, puisque le sujet fait de l'oxyde de carbone aux dépens de ses propres éléments.

Nous avons dosé systématiquement l'oxyde de carbone dans le sang d'un certain nombre de sujets pris au hasard de leur arrivée à notre consultation ou dans notre service.

Notre étude a été faite par comparaison d'abord, par curiosité ensuite.

Nous avons été extrêmement surpris, en effet, de trouver des chiffres élevés chez certains anémiques — déjà signalés par R. Lépine et Boulud, — chez certains polyglobuliques, chez certains sujets présentant des troubles de l'hématose (asystolie), chez des hépatiques, des intoxiqués, des sujets atteints de maladie de la nutrition, oxalémie, diabète, et chez les cancéreux. Ces accroissements notables ne s'observent pas dans tous les cas. Ils ne s'expliquent par aucune intoxication professionnelle ou accidentelle. Il faut bien envisager une production par l'organisme lui-même, une *formation endogène*.

Cette production nous paraît résulter d'un

trouble de métabolisme des tissus. L'oxyde de carbone est un produit de la combustion incomplète des substances riches en carbone. Les substances qui, plus que d'autres, peuvent lui donner naissance sont les glucides et leurs dérivés. Nicloux avait déjà incriminé d'ailleurs la combustion des glucides dans certaines circonstances expérimentales.

R. Lépine et Boulud, puis Rathery et ses collaborateurs ont insisté sur la transformation de l'acide oxalique, tartrique, lactique en oxyde de carbone. Les preuves expérimentales que l'oxyde de carbone peut provenir de l'acide oxalique sont nombreuses. Une observation privilégiée nous a permis de démontrer en clinique les rapports de l'*oxalémie* et de l'oxyde de carbone.

Au cours de grandes crises d'angoisse, un de nos malades, grand oxalémique, présentait une élévation de l'oxycarbonémie à 30 et 40 p. 1 000, et une chute après la crise à 2 centimètres cubes. Parallèlement, le taux d'acide oxalique du sang donnait 30 centigrammes pour retomber à 4 ou 5 centigrammes.

Nous ne pouvons cependant affirmer que l'oxyde de carbone endogène vienne toujours de l'acide oxalique. R. Lépine écrivait dès 1910 : « Je ne serais pas étonné que, dans certains cas, le sucre puisse donner naissance à l'oxyde de carbone. Peut-être est-il besoin pour cela de certains intermédiaires et, parmi ces intermédiaires, je verrais volontiers l'acide oxalique, peut-être l'acide tartrique, peut-être l'acide lactique, en tout cas des produits de transformation du sucre et des graisses. »

Cette hypothèse semble confirmée par certains faits expérimentaux. Au laboratoire, on peut fabriquer l'acide oxalique avec du sucre et l'on peut doser l'acide oxalique en le transformant en oxyde de carbone.

Nous ne pouvons que soulever des hypothèses au sujet de cette oxycarbonémie endogène. Mais son existence est indubitable, quelque surprenante qu'elle puisse être. Normalement, le sang de l'homme et des animaux contient de l'oxyde de carbone. Pourquoi ce taux ne varierait-il pas sous certaines influences ? Certaines algues produisent spontanément de l'oxyde de carbone. Londgon et Guély ont montré que la fleur d'une algue de la côte du Pacifique, *Merocystis backeano*, renfermait 4 p. 100 en volume d'oxyde de carbone libre produit par la respiration.

Le mécanisme producteur d'oxyde de carbone semble donc commun à l'homme et aux animaux, et même à certaines plantes. Les corps souches ou intermédiaires ne sont pas tous connus. Les maladies où se rencontre l'oxycarbonémie ne sont pas toutes étudiées. La fréquence elle-même ne peut être fixée.

Mais l'oxycarbonémie spontanée endogène ou spontanée est indiscutable, et elle doit être cause de troubles que l'avenir précisera.

Bibliographie.

R. Lépine et Boulud, Sur l'existence de l'oxyde de carbone dans le sang des anémiques (*Compte rendu Société de biologie de Paris*, 1er juillet 1905, p. 55) ; Sur l'origine de l'oxyde de carbone contenu dans le sang normal et dans certains sangs pathologiques (*Compte rendu Société de biologie de Paris*, 10 février 1906, p. 302).

M. Loeper, *L'oxalémie et l'oxalurie*, rapport présenté au XIIe Congrès français de médecine (Paris, 20 octobre 1912, p. 17, Masson, éditeur) ; *L'oxalémie-nutrition* (Paris, 1933, Doin, éditeur) ; Les oxycarbonémiques ignorés (*Bull. de l'Ac. de méd.*, 28 mars 1939, t. CXXI, no 12, p. 444).

M. Loeper et J. Tonnet, L'oxyde de carbone dans le sang et les tissus chez les accidents aigus (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 24 février 1939, p. 312).

M. Loeper, E. Bioy, J. Tonnet et A. Varay, L'oxyde de carbone dans le sang de quelques malades (*Compte rendu Soc. biol.*, t. CXVIII, 30 mars 1935, p. 1309) ; L'oxycarbonémie de certains états anémiques (*Compte rendu Soc. biol.*, t. CXIX, 20 juillet 1935, p. 1319).

M. Loeper, E. Gilbrin et Fred Siguier, L'oxycarbonémie professionnelle (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 11 décembre 1936, p. 1671) ; Intoxication chronique par l'oxyde de carbone dans certaines professions (*Concours médical*, 13 mars 1936, p. 751).

M. Loeper, E. Bioy, E. Gilbrin et J. Tonnet, L'oxycarbonémie endogène (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 11 décembre 1936, p. 1677).

M. Duvoir, L. Pollet, J. Chenebault et Mlle R. Tourneville en collaboration avec M. L. Truffert, Intoxication oxycarbonée aiguë avec lésions cutanées, syndrome néphrétique et transparence persistante du sang aux rayons infrarouges (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 5 mai 1939, p. 747).

Fischer et A. Hasse, Le danger de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone dans les véhicules (Institut de physiologie du travail de l'empereur Guillaume, à Dortmünd Munster, 1938).

Kohn-Abrest, L'extraction des gaz et plus spécialement des gaz du sang. Élimination de l'oxyde de carbone en cas d'intoxication aiguë et en cas d'intoxication chronique (décembre 1938, p. 767).

E. Gilbrin, Oxyde de carbone et circulation automobile (*Progrès médical*, 22 avril 1939).

LONDGON et GUÉLY, *Amer. Chem. Soc.*, XVII, p. 641, 1921, cité par Odier et Kohn-Abrest.
NICLOUX, *L'oxyde de carbone* (Masson, édit., 1925).
J. PAVIOT, L'intoxication lente par l'oxyde de carbone (*Journal de médecine de Lyon*, 20 janvier 1938).
L. TRUFFERT, La transparence du sang oxycarboné aux radiations infrarouges (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 5 mai 1939, p. 745).
Henri WEIGERT, Intoxication oxycarbonée chronique (*Thèse Lyon*, 1935).

UN CAS DE POLYMYOSITE

PAR

C.-I. URECHIA et L. DRAGOMIR

La polymyosite est une affection très rare : Steiner, en 1903, n'avait pu ramasser que 28 cas ; Kotky, en 1912, 4 cas ; Lundquist, en 1929, 60 cas ; et K. Moser enfin, en 1935, croit que le nombre des cas publiés jusqu'à cette date ne dépassait pas 100. C'est la rareté de ces cas qui nous a déterminés de vous relater l'observation suivante :

Eg.., Ana, cinquante-six ans ; nulle tare nerveuse ou d'autre nature dans la famille ; née à terme ; aucune maladie infectieuse dans l'enfance ; avant la puberté, asthénie et anémie ; la menstruation est apparue à seize ans, avec un décours régulier jusqu'à l'âge de quarante ans, quand elle a subi une hystérectomie pour fibrome ; ne fume pas, n'abuse pas d'alcooliques et mène une vie régulière. Depuis plusieurs années, des douleurs rhumatoïdes modérées et qui pourraient être mises en rapport avec l'insuffisance ovarienne. L'appendice a été extirpé en même temps que l'utérus et les ovaires.

La maladie actuelle a débuté depuis dix mois avec des symptômes infectieux, dont elle a souffert trois semaines ; elle avait des frissons et des douleurs atroces dans la musculature de tout le corps, qui s'exagéraient par les mouvements. Peu de temps après, tuméfaction des masses musculaires, surtout au niveau des membres supérieurs et de la face, qui avait un aspect bouffi, et les fentes palpébrales à peine ouvertes ; elle avait une sensation de froid au niveau de la tête, et une impression de vent qui souffle sur le cerveau, la calotte étant absente ; à cause de cette sensation, elle se couvrait constamment la tête ; la langue était aussi tuméfiée et dure comme du bois ; la muqueuse buccale était rouge et sèche, la salive diminuée, et, à cause de ces troubles, la mastication, la déglutition étaient difficiles ; la voix était enrouée ; des tintements dans les oreilles. Elle avait des douleurs dans les loges rénales, et un médecin consulté aurait trouvé de l'albumine dans les urines, qui aurait disparu après deux semaines. La tuméfaction a duré approximativement un mois ; mais les douleurs ont persisté et la musculature est devenu dure comme du bois ; cette induration était surtout accentuée au niveau des membres supérieurs et inférieurs, et de la partie antérieure du cou ; cette induration était variable d'intensité d'une région à l'autre, étant plus intense, par exemple, au niveau des jambes qu'aux cuisses. Les poils, et surtout ceux de la région pubienne, ont tombé en grande quantité. Comme la rigidité des masses musculaires a augmenté avec le temps, et comme elles sont douloureuses en même temps, la marche est difficile ; elle souffre beaucoup, dort mal, ne peut vaquer à son ménage.

Admise dans notre clinique on constate : taille, 1m,58 ; poids, 65 kilogrammes ; figure pâle ; pas de fièvre ; rien d'anormal aux poumons et au cœur ; pouls, 76 ; tension artérielle, 17-8 ; la denture est en bon état (pas de caries non traitées ou des granulomes) ; le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés ou sensibles à la palpation. L'urine contient des traces d'albumine qui ont disparu après douze jours ; la glycose, l'albumose sont absentes. Les pupilles, les globes oculaires, le fond de l'œil, les réflexes tendineux et cutanés, la sensibilité objective, ne présentent rien d'anormal.

La figure est pâle, avec un léger œdème symétrique des paupières ; la musculature des jambes et des avant-bras est douloureuse à la pression ; la bouche est sèche, la langue rouge, avec une sensation d'épaississement ; la voix est enrouée ; la musculature du cou, dans sa partie antérieure, et surtout au menton, est dure ; la musculature de la nuque n'est pas indurée. La musculature des membres supérieurs est dure, surtout au niveau des avant-bras et des mains ; elle est plus intense sur la face dorsale ; les doigts sont limités dans leurs mouvements ; la force dynamométrique, 28 et 20. Au niveau des membres inférieurs, la même dureté des masses musculaires, mais

très accentuée au niveau du cou-de-pied ; sensibilité douloureuse à la palpation ; les talons sont aussi douloureux ; on ne constate nulle part des nodosités ; pas de pigmentations de la peau, ou de la desquamation ; les ongles sont secs ; les poils du pubis et des aisselles sont très rares ; les cheveux ont tombé en grande quantité. La radiographie des muscles et des membres supérieurs et inférieurs ne montre rien d'anormal. L'examen du nez, du pharynx, des oreilles, ne montre rien d'anormal ; le contrôle génital ne montre aucune récidive. L'examen du sang montre : *globules rouges*, 3 536 000 ; hémoglobine, 80 p. 100 ; formule leucocytaire : polynucléaires, 66 p. 100 ; lymphocytes, 27 ; mononucléaires, 3,5 ; *éosinophiles*, 3,5 ; *calcium sanguin*, 10 milligrammes ; *phosphore*, 2^{mgr},5 ; *potassium*, 18 milligrammes ; *créatinurie*, 1^{mgr},22.

La chronaxie : les flexeurs communs des doigts, 0,25 (normalement, 0,16-0,32) ; biceps, 0,10 (normalement, 0,6-0,14) ; extenseur commun des doigts, 0,25 à droite, 0,20 à gauche (normalement, 0,40-0,70) ; muscles thénar, 0,15 (normalement, 0,16-0,32). Au membre inférieur droit : le jambier antérieur, 0,15 (normalement, 0,16-0,32).

Revue après cinq mois, la malade est beaucoup améliorée.

En résumé : un cas classique de polymyosite chez une femme de cinquante-six ans, chez laquelle nous avons constaté une diminution de la chronaxie ; la créatinurie, le calcium, le phosphore, le potassium du sang avaient des valeurs normales.

L'APPLICATION DE L'IMMUNITÉ DU CRAPAUD EN CLINIQUE

PAR

le Dr SCAPIER
Docteur ès sciences,
Lauréat de l'Académie des sciences.

Le crapaud et son venin sont à l'ordre du jour.

La thérapeutique par ce venin qu'on appelle la « bufothérapie » a été expérimentée dans divers cas cliniques : infection, asthénie, anémie, cancer, etc... Le crapaud est devenu aussi, depuis quelque temps, un animal d'expériences du laboratoire.

Claude Bernard, Vulpian, G. Bertrand et Mme Phisalix ont démontré l'action biologique du venin. Mon maître, le professeur Peyron, de l'Institut Pasteur, a cherché le cancer spontané chez le crapaud. Quant à l'histogenèse des néoplasmes chez le crapaud par des produits cancérigènes, j'exposerai à la fin de l'article les résultats de mes recherches.

En effet, le venin constitue un élément créateur d'immunité, ce qui explique la longévité du crapaud qui, en raison de sa petite taille, paraîtrait ne devoir vivre que deux ou trois ans, et vit, en moyenne, cinquante ans. Il n'est pas rare qu'il atteigne cent ans. Il jeûne pendant tout l'hiver sans avoir de réserves graisseuses, car il est tout en muscles et, malgré les lieux malsains et contaminés qu'il habite, malgré les proies toxiques qu'il absorbe, c'est sou venin qui lui permet de tenir, à jeun, pendant six mois de l'année.

Il y a longtemps que le venin de crapaud a retenu l'attention des physiologistes et naturalistes. Les Anciens utilisaient déjà le venin de crapaud dans un but thérapeutique et se servaient de lui comme antidote aux venins et aux morsures de serpents.

Nicolas Lemerry, dans son Dictionnaire des drogues simples (1714), a un article sur le bufo. Il écrit que le crapaud possède une substance huileuse (en songeant sans doute à son venin) qui guérit l'hydropisie.

Vandermonde (1761) décrit, dans le *Journal de médecine et chirurgie*, la grande toxicité du crapaud. Les Chinois font appel depuis des siècles aux vertus thérapeutiques du crapaud. Ils emploient la poudre de crapaud desséchée dans la composition d'onguents contre les ulcères et le venin sous forme de pilules dans les affections cardio-pulmonaires. Il faut arriver au XIXe pour sortir de l'empirisme, et ce sont les savants français, Claude Bernard, G. Bertrand et Mme Phisalix, qui ont étudié les propriétés du venin d'une façon précise.

Le crapaud doit donc sa résistance extraordinaire aux principes de son venin versés dans son organisme par des glandes. Ces glandes sont de deux sortes : les unes, dorsales, les autres, ventrales. C'est le venin dorsal qui est le plus puissant.

Le venin de crapaud au point de vue phar-

macodynamique contient deux substances principales, la bufotaline, de nature résinoïde, très soluble dans l'eau, le chloroforme, l'acétone, l'acide acétique, moins dans l'éther et très peu dans l'eau, et la bufotenine, très soluble dans l'alcool et dans l'eau.

La bufotaline agit sur le cœur, la bufotenine sur le système nerveux. L'action de la bufotaline sur le cœur est analogue à celle de la digitaline et l'adrénaline, mais plus exaltante encore. Il renforce la tonicité du myocarde et relève rapidement l'état général dans toutes les déficiences organiques. Son action vaso-constrictrice est analogue à celle de l'adrénaline par son action sur la tension artérielle, sur l'insuffisance des glandes surrénales, par son action hémostatique et par sa fibrino-genèse.

Xavier, Villard et Vianna, qui ont expérimenté le venin chez le chien, ont observé les afits suivants : l'injection intraveineuse de venin détermine toujours une élévation très nette et assez considérable de la pression artérielle. Cette hypertension artérielle, accompagnée d'une bradycardie très accentuée, n'est que passagère. L'effet du venin sur la respiration dépend de la dose employée. Des doses moyennes de 0,01 à 0,06 par kilogramme augmentent l'amplitude des mouvements respiratoires sans modifier leur fréquence. Un milligramme par kilogramme provoque une apnée prolongée.

Cliniquement, chez l'homme, avec une solution alcoolique de bufotaline, Lutembacher a obtenu des résultats identiques à ceux de tonicardiaques : la digitale, ouabaïne et adonis-vernalis, mais de plus courte durée. On l'a essayé aussi avec des résultats assez encourageants dans les endocardites, insuffisances cardiaques, maladie d'Addison, etc.

Le crapaud, d'autre part, étant immunisé contre son propre venin, a une résistance remarquable à l'intoxication digitalique ou adrénalinique.

La deuxième substance du venin, nommée bufotenine, exerce son effet sur le système nerveux. Elle est tantôt paralysante, tantôt convulsivante, selon la dose employée. L'action du venin sur les phosphatides de la cellule nerveuse produirait un complexe, grâce auquel la sensibilité est supprimée, tandis que la conduction motrice est conservée.

Les lésions observées dans les noyaux bulbaires (chromatolyse, granulations, déformations des cellules des groupes moyennes et postérieures), laissant indemne le groupe antérieur, expliquent l'effet du venin sur l'élément douleur.

Cliniquement, son action analgésique a été démontrée dans les algies locales ou générales. Certains auteurs et surtout Cornilleau ont constaté d'excellents résultats dans les algies des cancéreux. D'autres auteurs ont obtenu d'heureux résultats dans les arthrites, prurits, épilepsie, etc.

L'immunité du crapaud présente un intérêt tout particulier et considérable du fait que, chez cet animal, le venin n'est pas une arme offensive comme chez le plupart des animaux venimeux. Son venin est purement une arme défensive, le venin passe dans le sang et assure au crapaud une vitalité, une résistance et une longévité extraordinaires. N'oublions pas qu'il ne se nourrit que de proies toxiques, insectes venimeux. Il jeûne tout l'hiver, résiste aux coups, blessures, brûlures, aux mutilations. Ambroise Paré a raconté l'histoire de ces crapauds qui vivaient enfermés dans des plâtrières depuis deux ans ; le secret de la puissance de ce singulier animal est dans son venin qui lui confère l'immunité.

Comme je l'ai déjà mentionné, le crapaud présente à l'égard de son propre venin une immunité remarquable. Il faut, pour le tuer, des doses bien supérieures à celles qui, à poids égaux, tuent la grenouille. Cette immunité se manifeste aussi nettement à l'égard des têtards et spermatozoïdes de crapaud. Jean Rostand compare les résistances respectives et les capacités fécondantes du sperme de crapaud et du sperme de grenouille soumis à l'action du venin de crapaud. Une solution concentrée de venin de crapaud renfermant deux glandes parotides par centimètre cube tue le sperme de grenouille et reste inactive sur le spermatozoïde de crapaud.

Les œufs fécondés par des spermatozoïdes de crapaud ayant subi l'action des fortes doses de venin (sperme mélangé à parties égales avec une solution contenant l'extrait de quatre glandes parotidiennes par centimètre cube, une heure de contact) se sont développés tout à fait normalement et ont produit des têtards vigoureux.

Tous les auteurs sont d'accord que l'intro-

duction dans un organisme humain du venin de crapaud met en jeu des réactions biochimiques extrêmement complexes, d'une nature analogue à celles qui assurent l'immunité naturelle du crapaud.

C'est par l'intermédiaire du sympathique que s'opèrent ces réactions. Le venin ranime et stimule la force médiatrice de la nature, rétablit l'auto-défense de l'organisme par excitation du sympathique et des glandes endocrines.

On connaît aujourd'hui le mécanisme des réflexes neuro-endocriniens, lesquels assurent, grâce au sympathique, la transmission de l'influx nerveux dans les organes de la vie végétative et commandent les régulations les plus délicates de ces organes dans l'économie de l'être humain. C'est pourquoi les cliniciens, par cette substance organique, essayent de rétablir et de ranimer l'auto-défense de l'organisme en créant une immunité par excitation du sympathique et des glandes endocrines chez les sujets affaiblis, prétuberculeux, etc...

Marie Phisalix, dans son livre *Animaux venimeux et venins*, dit : « Le venin créateur de l'immunité trouve son application justifiée comme modificateur de la nutrition ». Et on sait que sur ces phénomènes de la plus haute importance biologique s'exercent les efforts les plus grands comme les plus fructueux de la médecine moderne.

***

Comme il fallait s'y attendre, le venin de crapaud, après le venin de cobra, est venu rapidement à l'idée de certains chercheurs et cliniciens de l'appliquer dans les cas de cancer. Le Dr Cornilleau cite plusieurs malades atteints de cancers inopérables de l'utérus, rectum et de la vessie, soignés par le venin de crapaud avec des résultats extrêmement intéressants. Il a même constaté, sous l'influence de ce traitement, une régression de la tumeur, amélioration de l'état général. Certains auteurs à l'étranger signalent aussi quelques cas semblables. Bien entendu, on se heurte généralement à un scepticisme quant on vient parler du traitement médical du cancer par le venin de crapaud. Les cliniciens connaissent la déception par le venin de cobra dans le traitement des cancers et des algies cancéreuses. Néanmoins, quelques recherches et expériences du laboratoire nous ont révélé des faits vraiment intéressants.

Le professeur Peyron, de l'Institut Pasteur, dans sa note à l'Académie des Sciences (juillet 1939), a démontré que le crapaud ne fait pas de cancer spontané, tandis que la grenouille et les poissons les font dans de très grandes proportions. L'auteur n'a pu déceler un seul cas de cancer chez les trois mille crapauds disséqués dans son laboratoire, et seule l'immunité naturelle par son venin peut expliquer l'absence de cancer spontané chez le crapaud.

Il était donc d'un certain intérêt d'essayer de provoquer le cancer expérimental chez le crapaud par des produits cancérigènes tels que le goudron, benzopyrène, méthylcholanthrène, etc.

Nos expériences personnelles nous ont donné les résultats suivants : la première série d'expériences comporte 50 crapauds ayant subi un badigeonnage bihebdomadaire de la face antéro-externe de la patte arrière gauche avec une solution huileuse ou benzoïque de benzopyrène 1 p. 100. 50 p. 100 des crapauds meurent entre le dixième et quinzième jour, le maximum de survie est de vingt-cinq jours.

La deuxième série comporte 50 crapauds dont chacun reçoit une seule injection de 0,01 ou 0,02 d'une solution huileuse de benzopyrène de 1 p. 100. 50 p. 100 meurent au bout de deux jours, survie maximum : dix jours.

Les crapauds soumis au badigeonnage présentent vers le cinquième jour des signes d'ulcération locale avec œdème environnant. Cette irritation locale s'accompagne d'un amaigrissement progressif et l'animal meurt de cachexie et d'intoxication. Les animaux soumis aux injections de benzopyrène présentent un choc immédiat, paralysie de la patte, et l'autopsie démontre des signes d'une intoxication générale, foie, reins, myocarde rouge violacé et œdématié avec dégénérescence graisseuse de ces organes.

Les expériences avec du méthylcholanthrène nous ont donné des résultats à peu près identiques. 25 crapauds sont soumis à un badigeonnage bihebdomadaire d'une patte avec une solution huileuse de 1 p. 100. 10 p. 100 survivent dix jours; 20 p. 100, douze jours; 50 p. 100 entre quinze et trente jours, et le maximum de survie est de deux mois sans pré-

senter aucun signe macro ou microscopique d'une prolifération épithéliale. Macroscopiquement, la patte est très œdématiée et disséminée de petites ulcérations, et le crapaud meurt de cachexie et d'intoxication.

Vingt-cinq crapauds subissent une injection de 0,01 d'une solution huileuse de méthylcholanthrène à 1 p. 100 : 80 p. 100 survivent vingt-quatre heures, 20 p. 100 survivent cinq jours. Une paralysie de la patte avec choc immédiat se produit immédiatement après l'injection. Les animaux meurent d'une intoxication générale avec dégénérescence graisseuse du myocarde, foie, reins.

Nous avons essayé sur 50 crapauds des badigeonnages d'une grande étendue de la peau ou sur une petite surface tous les deux jours avec du goudron pur. Cette expérience a été déjà tentée en 1924 par W. Stefko (Prague) sur le crapaud. Nous sommes arrivé aux mêmes résultats.

Le badigeonnage d'une grande étendue de la peau tue l'animal en vingt-quatre heures, avec phénomènes d'irritation générale, coma.

Sur une petite surface, l'expérience est mieux supportée. Il se produit une irritation progressive et la mort survient par cachexie. Stefko prétend même qu'il serait possible de provoquer par le goudron chez les amphibiens une formation adénomateuse provenant de la couche base et par la formation des lymphangiomes.

Conclusion. — 1° Nous croyons que la peau des amphibiens, par sa construction anatomique et histologique spéciale, rend impossible l'influence des produits cancérigènes ;

2° Malgré l'immunité naturelle des crapauds envers le cancer spontané (Peyron) et envers les infections et intoxications (Phisalix, G. Bertrand), le benzopyrène, méthylcholanthrène et goudron appliqués à des doses cancérigènes l'intoxiquent. Le crapaud ne survit pas assez de temps pour pouvoir expérimenter la morphogenèse et l'histogenèse des néoplasmes ;

3° Notre expérience démontre aussi, contrairement à l'opinion de Drockdruckery, que l'effet du benzopyrène n'est pas purement local et a une influence générale ;

4° L'immunité naturelle du crapaud, par son venin contre le cancer spontané, peut-elle s'appliquer à l'homme ? C'est sûrement à étudier et à vérifier.

Bibliographie.

CHEN (K.-K.), JENSEN (H.), CHEN (A.-L.), Physiological action of principles isolated from secretion of commom European toad (*J. Pharmacol et Exper. Therap.*, 47-307-320, March 1933).

CHEN (K.-K. et A.-L.), Active groupings in molecules of cino and marino bufagins and cino and vulgaro bufotoxins (*J. Pharm. et Exper. Therap.*, 59-548-560, déc. 1933) ; — Similarity and dissimilarity of bufagins bufotoxins (*J. Pharm. et Exper. Therap.*, 49-561-579, déc. 1933).

CORNILLEAU (R.), *La bufothérapie*, Éd. Vigne, 1938. — L'action du venin de crapaud (*Presse médic.*, 4 mars 1939).

DIEULAFÉ, Les animaux venimeux et l'emploi de leurs venins (*Gazette médicale de France*, 1-4-38).

EPSTEIN (D.), Effects of toad venom on eye (*South. African M. J.*, 6-403-404, June 25, 1932).

JENSEN (H.), Chemical studies on toad poisons, bufagin and cinobufagin (*Science*, 75-53-54, Jan. 8, 1932).

JENSEN (H.), CHEN (K.-K.), Chemical studies of toad poisons (*J. Biol. Chem.*, 97-CX-XCII, July 1932).

JENSEN (H.), Chemical studies on tead poisons. Bufo arenarum ; *Bufo regularis* and *Xenopus laevis* (*J. biol. Chem.*, 109, May 1935).

LUTEMBACHER, Action sur le cœur du venin de crapaud (*La Presse médicale*, 5 octobre, 1938).

PEYRON, Le cancer spontané chez les amphibiens et poissons (*Note Académie des Sciences*, juillet 1939).

PHISALIX (M.), *Animaux venimeux et venins.*

ROSTAND (J.), Venin et spermatozoïdes de crapaud (*Compt. rendus. Soc. de biologie*, 110-265-266, June 3, 1932).

VIALLI (M.), Ricerche preliminari sul veleno secco di *Bufo vulgaris* in toto (*Arch. di fisiol.*, 35-356-361, 1936).

VIALLI (M.), Azione del valens di *Bufo vulgaris* sull' a chic isolata di rana (*Boll. d. Soc. med. chir*, Pavia, 50-367-371, 1936).

XAVIER (A.-A.), VELLARD (J.), VIANNA (M.), Action des petites doses de venin de *Bufo paracnemis* sur la pression artérielle et la respiration chez le chien (*Compt. rend. Soc. de biol.*, 108, 1085-1088, déc. 18, 1931).

XAVIER (A.-A.), VELLARD (J.), VIANNA (M.-M.), Action du venin parotidien de *Bufo paracnemis* sur la pression artérielle, la fréquence du pouls et la respiration chez le chien (*Compt. rend. Soc. de biol.*, 108, 1082-1085, déc. 18, 1931).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le séro-diagnostic de la tuberculose par l'agglutination pendant la période anté-allergique.

Le diagnostic clinique de l'infection tuberculeuse repose essentiellement, aujourd'hui encore, sur la pratique des tests tuberculiniques (cuti-réaction, percuti-réaction, intradermo-réaction de Mantoux). Or il est parfois du plus haut intérêt de connaître, à un moment où ces tests ne fournissent qu'une réponse négative, l'existence éventuelle d'une infection tuberculeuse récente. Le professeur P. COURMONT (*La Médecine*, mai 1939) montre le secours qu'on peut attendre en pareil cas de la séro-agglutination. Cette méthode, de technique facile, donne des renseignements très sûrs et nettement plus précoces que ceux de l'étude de

l'allergie cutanée. Dès la période anté-allergique de la primo-infection, la séro-agglutination devient positive et permet, avec la même vigueur qu'une cuti-réaction, d'affirmer la réalité de la contamination tuberculeuse. Son intérêt n'est pas moindre dans les cas, plus fréquents sans doute qu'il ne semble, où les réactions cutanées à la tuberculine restent négatives pendant une longue période de l'évolution d'une maladie tuberculeuse même typique et grave.

La spécificité de la réaction paraît bien démontrée : une séro-agglutination positive chez l'enfant et chez l'adulte est un signe certain d'infection tuberculeuse, évolutive ou non. Seules les tuberculoses osseuses localisées de l'enfant peuvent ne pas éveiller la production des agglutinines. D'autre part, le sérum de l'enfant nouveau-né, même s'il est issu de mère tuberculeuse, n'agglutine jamais. Enfin, les autres infections de l'enfance ne donnent pas la séro-agglutination positive, sauf, bien entendu, lorsque la primo-infection a déjà eu lieu.

M. DURET.

Ce qu'il faut penser du traitement de la blennorragie par les dérivés organo-soufrés.

J. DECOUX (*Le Scalpel*, t. XCII, n° 36, 9 septembre 1939, p. 1153) fait le point des résultats qui paraissent acquis à l'heure actuelle dans le traitement de la blennorragie masculine par les multiples dérivés organiques du soufre présentement utilisés. Les premiers essais ne remontent pas au delà d'avril 1937. Sans s'attarder aux premiers produits étudiés et déjà abandonnés (azoïques rouges, sulfoxydes, etc.), sont à retenir aujourd'hui :

La para-amino-phényl-sulfamide (P. A. P. S. ou 1162 F.), dont il existe également un dérivé soluble ;

La paradiacétyl-amino-diphénysulfone (1399 F.), dont l'activité, à dose égale, paraît légèrement moindre que celle du corps précédent ;

Le D. B. 90, le produit le plus employé en Allemagne (Uliron) ;

La para-amino-phényl-sulfamido-pyridine (M. B. 693 ou Dagénan), enfin, la dernière venue dans notre arsenal thérapeutique, et dont l'intérêt majeur paraît être la polyvalence microbienne.

L'immense avantage de la sulfamido-thérapie, par rapport aux traitements anciens, apparaît dans le raccourcissement considérable de la durée du temps de traitement : celle-ci, quel que soit le dérivé utilisé, varie de quinze à trente jours.

La dose d'attaque est en général de 3 grammes à 3gr,50, répétée pendant trois à cinq jours. Plus la dose totale (15 à 25 grammes en moyenne) est élevée, plus le pourcentage de succès est grand, mais plus les signes d'intolérance sont également nombreux et importants. Les auteurs allemands estiment qu'il est préférable de n'entreprendre le traitement qu'après quelques jours d'écoulement, mais cette manière de voir ne paraît pas admise en France. En tout cas, il est inutile de poursuivre le traitement si, au bout de cinq jours, aucun résultat favorable n'a été obtenu.

Les échecs peuvent être dus à l'existence d'un foyer para-urétral, à un terrain déficient particulier ou encore à une chimio-résistance du gonocoque. Dans tous les cas, les tests de guérison doivent être faits avec rigueur, car il est possible, après ce genre de traitement, que le gonocoque reste torpide pendant un temps assez prolongé. Actuellement, l'*association de la méthode des grands lavages* (oxycyanure de mercure ou vitellinate d'argent) à la chimiothérapie est éminemment souhaitable toutes les fois où ce sera possible ; elle rend certainement les composés sulfamidés beaucoup plus maniables.

Dès maintenant, le nombre total des cas de blennorragie récente s'est notablement abaissé ; toutes les complications sont devenues plus rares et même les infections mixtes (blennorragie et syphilis, blennorragie et paludisme) peuvent être traités simultanément. Il convient cependant d'être prudent en cas de terrain tuberculeux : les chimiothérapies aurique et sulfamidée, en particulier, semblent peu conciliables.

M. POUMAILLOUX.

Le traitement des syndromes pellagroïdes de guerre par l'acide nicotinique.

Les Espagnols ont observé avec une grande fréquence un syndrome d'avitaminose complexe, caractérisé en premier lieu par une pigmentation brune, particulière, de la peau, plus ou moins prononcée et pouvant être accompagnée de diverses autres lésions cutanées symétriques et d'allure inflammatoire. Dans 90 p. 100 des cas, le syndrome reste bénin : il s'agit alors de sujets qui ont été soumis à un régime alimentaire insuffisant et exclusif (céréales et légumes secs et cuits) qui n'a pas duré plus de cinq à six mois. Un régime mixte et suffisant, comportant des sels minéraux, des vitamines A, B et C, des acides aminés variés, suffit alors à faire disparaître, en quelques semaines, non seulement la pigmentation anormale, mais encore les autres symptômes d'accompagnement : asthénie, anémie, névrites, état mental anormal, etc.

Mais, à côté de ces cas bénins, E. OLIVER-PASCUAL (*Semana medica española*, t. XI, n° 25, 2 septembre 1939, p. 208) a observé des formes graves, inconnues en Espagne avant la guerre civile, à évolution progressive et difficilement réversibles. On les observe chez des sujets ayant séjourné plus longtemps dans la « zone rouge », ou bien présentant antérieurement de l'entéro-colite ou des signes d'intoxication chronique (alcoolisme), empêchant l'assimilation normale des différents principes indispensables. Il existe alors des lésions de dermite pellagreuse plus ou moins typique, une anémie intense, des signes humoraux de déficience médullo- et cortico-surrénale, voire des signes radiologiques de décalcification osseuse. C'est chez ces malades que l'acide nicotinique (actuellement désigné en France sous le nom de vitamine P. P.), joint à un régime alimentaire très riche en vitamines diverses, permet d'obtenir une guérison plus rapide, à condition d'employer 100 à 400 milligrammes d'acide nicotinique synthétique par jour. Toutefois, chez les malades les plus gravement atteints (prisonniers civils ayant été incarcérés pendant un an et plus), il a fallu recourir à de véri-

tables traitements d'urgence : injections de sérum salé et administration, à défaut d'extraits cortico-surrénaux impossibles à se procurer, d'acide ascorbique à hautes doses et de vitamines B pures.

M. POUMAILLOUX.

Le traitement de la syphilis primaire par le goutte-à-goutte intraveineux.

Depuis 1931 et 1933, des essais, expérimentaux, puis cliniques, ont eu lieu pour remplacer les méthodes classiques de traitement antisyphilitique par un nouveau mode d'administration des arsenicaux, le goutte-à-goutte intraveineux. H.-TH. HYMAN, L. CHARGIN, J.-L. RICE et W. LEIFER (*Journ. Am. Med. Ass.*, vol. CXIII, nº 13, 23 septembre 1939, p. 1208) exposent le résultat du traitement chez 86 sujets porteurs de chancres, 25 autres malades déjà traités antérieurement de la même manière ayant pu être, en outre, suivis quant à leur évolution tardive. Chacun d'eux recevait, d'une manière continue, une solution de glucose à 5 p. 100 dans les veines, à raison de 100 centimètres cubes par heure. Toutes les heures, on ajoutait 0gr,10 de novarsénobenzol à 50 centimètres cubes de la même solution, de manière à atteindre un gramme en quinze heures. Le même traitement était poursuivi pendant quatre à cinq jours.

Cette méthode massive apporte des résultats cliniques et sérologiques apparemment équivalents aux résultats les meilleurs que l'on puisse obtenir par n'importe quelle autre méthode, même en utilisant, en même temps, bismuth et mercure. Toutefois, le pourcentage des incidents et accidents paraît élevé : réactions fébriles, érythrodermies, névrites, et même un cas de mort avec des symptômes d'encéphalite hémorragique. Aussi, les auteurs eux-mêmes concluent-ils que la méthode en est encore à la période des expériences et ne saurait être pour l'instant étendue à la pratique courante. La vitaminothérapie est restée sans effet vis-à-vis de l'apparition comme vis-à-vis de l'arrêt des phénomènes toxiques.

Au point de vue social, il est éminemment souhaitable que la méthode devienne inoffensive, car la disparition des spirochètes des lésions est complète en vingt-quatre heures ; la période thérapeutique est réduite à quelques jours et, pour les cas ayant cinq années de recul, on peut parler de guérison clinique et sérologique.

Au cours de la discussion qui suivit la présentation de ce travail à la XCe Session annuelle de l'*American Medical Association*, furent rappelées les recherches du même ordre poursuivies en France par Tzanck. Malgré l'évidente analogue des deux méthodes et l'importance des essais thérapeutiques de Tzanck, qui paraissent avoir été poursuivis avec beaucoup plus de sens pratique et d'esprit critique que les travaux américains, Hyman se refuse, sans raison valable, de tenir compte des résultats observés à Paris.

M. POUMAILLOUX.

Les sulfamides en vénéréologie.

P. DUREL et J. LEROY (*Bulletin médical*, 24 juin 1939) font le point de cette question très actuelle qui n'a cessé de s'enrichir au cours des derniers mois.

Les heureux effets des sulfamides — en particulier du 693 — sur la *blennorragie* sont maintenant admis par presque tous les expérimentateurs. L'urétrite aiguë masculine est l'indication typique ; l'urétrite prolongée fournit également un nombre respectable de bons résultats. L'adjonction d'un traitement local est toujours avantageuse, mais l'emploi du 693 en a réduit chez l'homme, même en pratique courante, la nécessité. Chez la femme, au contraire, les soins locaux doivent toujours être associés au traitement chimiothérapique.

La blennorragie ne résume plus désormais le champ d'action des composés sulfo-conjugués. La *maladie de Nicolas-Favre* constitue une acquisition nouvelle, étayée à la fois sur des succès cliniques et sur des faits expérimentaux. Non seulement la lymphogranulomatose inguinale, mais aussi — à un moindre degré peut-être — la lymphogranulomatose rectale, ont été efficacement traitées par les sulfamides.

Le *chancre mou* enfin est justiciable de la méthode. Les résultats sont surtout nets lorsqu'il n'existe qu'un chancre simple. Dans les cas de bubon chancrelleux, il semble préférable d'associer sulfamides et vaccins. L'application locale de poudre de 1162 ou de 693 contribue à accélérer la guérison.

La posologie doit être précisée. La dose maxima journalière peut être fixée à 3 grammes (pour le 693). Le traitement sera dégressif (les doses les plus fortes étant données les premiers jours), court (les séries ne dépassant pas dix jours) et surveillé soigneusement surtout du point de vue sanguin.

M. DURET.

Occlusion intestinale quatre ans après une opération de Doléris.

Périodiquement, on revient sur les accidents du Doléris et sur les techniques des « bons » et des « mauvais » Doléris.

FAVREAU, DE TAYRAC et BROCARD (de Lille) ajoutent une observation à la liste, semble-t-il, jamais close (*Bulletin de la Société de gynécologie et d'obstétrique*, mars 1939, p. 183).

Quatre ans après l'opération initiale, on constate une occlusion par étranglement d'une anse grêle dans le couloir pré-utérin.

Considérant que cet accident est très rare, voire même exceptionnel, les auteurs estiment qu'il n'est pas indiqué de lui préférer les autres procédés de suspension du corps utérin.

Une seule conclusion toutefois : en présence d'une occlusion aiguë chez une femme traitée antérieurement par ligamentopexie, faire tout de suite le diagnostic et le traitement.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France par l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.

POISONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

PAR

JEANNE LÉVY

Parasympathomimétiques.

1° **Acétylcholine.** — L'acétylcholine est actuellement considérée avec raison comme le médiateur chimique de la transmission de l'influx nerveux parasympathique. L'acétylcholine est donc un constituant normal de notre organisme. Nous ne discuterons ici ni son origine, ni sa présence à l'état libre ou dissimulé; nous ne décrirons ni sa décomposition par la cholinestérase, ni son dosage, ni son rôle physiologique, certain dans le domaine du système nerveux autonome, encore mis en doute dans le domaine du système nerveux volontaire. Ces questions ont fait l'objet de récentes et documentées monographies auxquelles nous renvoyons nos lecteurs (1, 2, 3, 4, 5).

L'ensemble des travaux concernant le rôle de l'acétylcholine est considérable, car, dans ces dernières années, suivant l'expression de Lapicque (6), « l'acétylcholine occupe les imaginations à la façon d'une substance merveilleuse suffisant à tout expliquer ». Lapicque met en garde les physiologistes contre un engouement irréfléchi qui empêche quelquefois l'objectivité.

Propriétés pharmacodynamiques. — L'acétylcholine a été classée par Straub dans le groupe des poisons potentiels, poisons dont l'action sur un organe ou sur un tissu atteint d'emblée son maximum, puis décroît lentement; l'action résulterait non de la quantité absolue présente dans l'organe, mais de la différence de concentration (potentiel) à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Quelques auteurs, dans ces dernières années, ont tenté de faire cadrer diverses actions de l'acétylcholine sur l'intestin de cobaye (7), sur la pression artérielle du chat (8), sur le cœur de grenouille (9, 10) avec la théorie potentielle. Pour justifier cette théorie, l'analogie d'action avec l'excitation électrique a été invoquée (11). D'autre part, M. Tiffeneau signale (12) que les poisons dits potentiels présentent deux caractères typiques quoique parfois inconstants : 1° la réapparition des effets initiaux au moment où l'organe intoxiqué est soumis au lavage; 2° l'inactivité des fortes doses lorsqu'elles sont administrées lentement. Étudiant la perfusion lente de l'acétylcholine chez le chien, M. Tiffeneau et Scheiner ont constaté une cessation assez rapide de l'hypotension, et, sans adopter la théorie potentielle, ils admettent, comme pour l'adrénaline, un phénomène d'antagonisme, d'adaptation (13). Tournade et Chardon (14), qui montrent que, chez le chien atropiné, l'acétylcholine administrée par perfusion perd son pouvoir adrénalino-sécrétoire, pensent plutôt dans ce cas à un phénomène d'épuisement que d'adaptation. Tiffeneau et Scheiner (15), se basant sur les expériences de perfusion continue, insistent sur la différence bien connue de comportement du muscle strié et du muscle lisse vis-à-vis de l'acétylcholine, et admettent que le muscle lisse est pourvu, par son système mural, d'un appareil régulateur susceptible de mettre en jeu la réaction compensatrice, alors que le muscle strié ne peut modifier son comportement que par l'intermédiaire d'un centre supérieur. Rappelons aussi que Clark a déjà nettement rejeté la théorie potentielle.

Vis-à-vis de l'acétylcholine, les divers systèmes organiques présentent une sensibilité

(1) LANARIHIJO (A.), *Buenos-Ayres, Diss.*, 44, 1936, 173.

(2) GADDUM (J.-H.) et DALE, *Leipzig Thiene*, 1936.

(3) BACQ (Z.-M.), *L'adrénaline et l'acétylcholine, leur rôle dans la transmission de l'influx nerveux* (Paris, Masson, 1937).

(4) KAHANE (E.) et LÉVY (J.), *Actualités scientif. et industrielles* (Hermann), 702, 1938.

(5) KAHANE (E.) et LÉVY (J.), *Actualités scientifiques et industrielles* (Hermann), 764, 1938.

(6) LAPICQUE (L.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 3-6.

(7) ZINNITZ (F.), *Arch. Exptl Path.–Pharm.*, 182, 1936, 340-347.

(8) GREMELS (H.) et ZINNITZ (F.), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 179, 1935, 229-233.

(9) ZINNITZ (F.), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 189, 1938, 697-708.

(10) MOISSET DE ESPANES (E.) et MARTINEZ (C.-A.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 673-675.

(11) BROWN (G.-L.), *J. Physiol.*, 89, 1937, 220-237.

(12) TIFFENEAU (M.), *Kongresb. des XVI Inter. Physiol. Kongress*, Zurich, 1938, 62.

(13) TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 627-631.

(14) TOURNADE (A.) et CHARDON (G.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 94-95.

(15) TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1223-1225.

inégale (1) ; la réaction la plus facile à obtenir est la vaso-dilatation, puis l'adrénalino-sécrétion, la contraction de l'hémilangue énervée, la spléno-contraction, l'accélération respiratoire ; la cardio-modération n'apparaît qu'en dernier lieu pour des doses fortes, elle s'exagère considérablement chez le chien refroidi (2). L'action de l'acétylcholine sur la pression artérielle chez des animaux atropinés en relation avec ses propriétés nicotiniques et son action adrénalino-sécrétoire a été étudiée par de nombreux auteurs. (Voy. adrénalino-sécrétion, p. 209, et 3, 4, 5.) Le rôle de l'atropine dans ces expériences n'est pas encore élucidé. Tournade et Sarrouy (6) établissent que l'acétylcholine n'affecte pas les centres vaso-moteurs, et que la vaso-dilatation qu'elle exerce est périphérique. Injectée dans la région hypothalamique (7) ou dans le quatrième ventricule (8), l'acétylcholine provoque une légère hypertension. Son action sur les vaisseaux coronaires est discutée ; un grand nombre d'auteurs signalent une constriction, notamment Bartschi (9), Gordon et Otto (10). Cependant, certains chercheurs obtiennent de la vaso-dilatation (11, 12). De petites doses d'acétylcholine causent de la vaso-dilatation pulmonaire, de fortes doses de la vaso-constriction (13). Sur les capillaires intestinaux séparés des artérioles précapillaires, elle n'a pas d'action ; par contre, si ces capillaires sont en liaison avec la circulation artérielle, elle élève la pression (14, 15). A ce phénomène est lié celui de l'augmentation de la lymphe dans le canal thoracique (16, 17, 18, 19, 20) sous l'influence de l'acétylcholine. L'acétylcholine provoque une constriction des vaisseaux du placenta (21) et de la rate sur le chien normal (22). Le rôle du sinus carotidien dans l'action vaso-motrice a été précisé par Bouckaert, Farber, Hsu (23) et Polyakov-Stanevitch (24).

L'acétylcholine a une action tonique sur le cœur, notamment sur l'oreillette de tortue (25). Sur le cœur de très jeunes embryons de poulet, elle provoque un ralentissement cardiaque et même un arrêt (26).

Dans son rapport très documenté sur la motricité gastro-intestinale chez les mammifères, Morin (27) a discuté la possibilité d'intervention de réglages humoraux. E. Kahane et Jeanne Lévy ont montré de quelle façon ce problème se relie à celui de la biochimie de la choline et de ses dérivés (28). Pour Straub (29), l'acétylcholine a les propriétés d'une hormone produite à l'endroit de son action, dans l'intestin même, M. Beauvallet a émis l'hypothèse que l'acétylcholine joue un rôle dans l'automatisme intestinal de certains mollusques,

(1) TOURNADE (A.) et CHARDON (G.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 95-96.

(2) TOURNADE (A.) CHEVILLOT (M.) et CHARDON (G.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 166-167.

(3) HERMANN (H.) et MORIN (G.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 600-603.

(4) LOMBROSO (U.) et BONSIGNORE (A.), *Arch. Sc. Biol.*, 23, 1937, 22-30.

(5) KOPPANYI (TH.), *Kongresber., XVI Cong. Intern. Physiol.*, Zurich, 1938, 207-208.

(6) TOURNADE (A.) et SARROUY (CH.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 199-200.

(7) SILVER (G.-A.) et MORTON (H.-G.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 56, 1936, 446-450.

(8) SUH (T.-H.), WANG (C.-H.) et LIM (R.-K.-S.), *Chin. J. Physiol.*, 10, 1936, 61-77.

(9) BARTSCHI (W.), *Pflüg. Arch.*, 238, 1936, 296-306.

(10) GORDON (K.-H.) et OTTO (M.), *7 Tagung der Ungarischen Physiol. Gesell. Szeged*, 1937, 28-29, d'après *Der. Ges. Phys.*, 101, 1937, 678.

(11) GOLLWITZER-MEIER (KL.), *Verth. Dtsch. Ges. Kreisl.*, 1937, 137-147.

(12) WEED (A.-M.) *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 179-182.

(13) FOGGIE (P.), *Quart. J. Exptl. Physiol.* 26, 1937, 225-233.

(14) OTTO (M.) et GORDON-KONIGES (H.), *Magy. Orv. Arch.*, 38, 1937, 150-153.

(15) KONIGES (H.-G.) et OTTO (M.), *Quart. J. Exptl Physiol.*, 26, 1937, 319-329.

(16) BEZNAK (A.), KONIGES (G.) et OTTO (M.), *Berg. Ges. Physiol.*, 94, 1936, 665.

(17) BEZNAK (A.-B.) *Ber. Ges. Physiol.*, 94, 1936, 665.

(18) BEZNAK (A.-B.), *Quart. J. Exptl Physiol.*, 26, 1937, 253-263.

(19) BEZNAK (A.-B.) *Magy. Orv. Arch.*, 38, 1937, 139-149.

(20) GORDON-KONIGES (H.) et OTTO (M.), *Magy. Orv. Arch.*, 38, 1937, 154-161.

(21) EULER (U.-S.), *J. Physiol.*, 93, 1938, 129-143.

(22) FARBER (S.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 53, 1936, 367-376.

(23) BOUCKAERT (J.-J.), FARBER (S.) et HSU (F.-J.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 54, 1936, 129-135.

(24) POLYAKOV-STANEVITCH (N.-G.), *Fiziol. Zistsch.*, 24, 1938, 986-991.

(25) LANDS (A.-M.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 38, 1938, 48-50.

(26) CULLIS (W.-C.) et LUCAS (C.-L.-T.), *J. Physiol.*, 86, 1938, 53-55.

(27) MORIN (G.), *XIIe réunion de l'Association des physiologistes de langue française*, Louvain, 1938, p. 35.

(28) LÉVY (JEANNE) et KAHANE (E.), *XIIe réunion de l'Association des physiologistes de langue française*, Louvain, 1938, p. 114.

(29) STRAUB (W.), *Arch. Ital. Sc. Farmac.*, 6, 1937, 447-451.

escargot (1), aplysie (2), alors qu'elle n'interviendrait pas dans l'automatisme de la seiche. L'acétylcholine semble agir chez les mammifères (3), chez les invertébrés (4) comme stimulant sur toutes les parties du canal intestinal ; sa sensibilité est différente pour les différents animaux (5, 6) et chez un même animal pour les différentes parties de l'intestin (5). D'après Mac Lachlin, la sensibilité croît avec l'âge [fœtus humain (7)], résultats non retrouvés chez le poulet, le cobaye, le rat (6); dès la naissance, la sensibilité à l'acétylcholine de l'intestin grêle isolé est maximum (8), même après certaines carences [polynévrite du pigeon (9)]. L'abaissement du *p*H du bain dans lequel est immergé un fragment d'intestin fait cesser la contracture provoquée par l'acétylcholine (10).

L'acétylcholine déclenche la contraction de l'utérus (11) indépendamment de la période sexuelle; la contraction est plus forte dans l'interœstrus que dans l'œstrus. L'acétylcholine agit essentiellement sur le centre respiratoire, alors que la chronaxie des fibres nerveuses est peu touchée, le temps de sommation diminue (12). Elle n'a aucune action sur le métabolisme de la respiration chez les rats blancs, même après action préalable d'ésérine (13). Elle a une action inconstante sur la perspiration du lapin, qu'elle augmente généralement (14). Elle inhibe la diurèse aqueuse (15). A fortes doses, l'acétylcholine est curarisante et supprime toute transmission de l'excitation au niveau de toutes les jonctions neuromusculaires (16).

Sur certains muscles non fatigués (17), notamment le muscle strié de chat, son action est faible. Kirchhoff propose (18) de classer les muscles en toniques et non toniques, suivant leur comportement vis-à-vis de l'acétylcholine. Certains muscles, comme le gastrocnémien et le rectus abdominis (19), capables de contraction retardée, réagissent violemment ; d'autres, comme le sartorius, réagissent immédiatement par une contraction spasmodique. Takai (20) a trouvé chez le crapaud trois espèces de fibres musculaires réagissant différemment à l'acétylcholine. Certaines substances (curare, spartéine, strychnine), qui augmentent les chronaxies musculaires, diminuent la sensibilité du gastrocnémien, alors que d'autres ayant la même action sur la chronaxie musculaire, notamment la vératrine, ne modifient pas la chronaxie musculaire, suppriment la sensibilité du muscle à l'acétylcholine (21). Le muscle énervé est plus sensible à l'acétylcholine que le muscle normal (22, 23). L'acétylcholine supprime le frisson thermique chez le chien refroidi (24).

Appliquée directement sur la moelle, l'acétylcholine n'a pas d'action (25) sur le réflexe médullaire, croisé chez la grenouille spinale et homolatéral chez le chien spinal, normal, ergotaminé ou atropiné ; elle agit comme l'adrénaline et modifie de la même façon les

(1) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 125, 1935, 959-961.
(2) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1128.
(3) KRISHNAN (B.-T.), *Indian J. Med. Res.*, 25, 1937, 95-100.
(4) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 213.
(5) LÉVY (JEANNE) et MICHEL (E.), *J. Physiol. Pathol. gén.*, 35, 1937, 389-406.
(6) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 777.
(7) MAC LACHLIN, *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 324-331.
(8) BEAUVALLET (M.), *Kongress II des XVI Intern. Physiol.*, Zurich, 1938, 90.
(9) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 1020-1021.
(10) SACHS (J.-W.) et IVIE (J.-M.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 253-256.
(11) MURAKAMI (S.), *Fol. Pharm. Jap.*, 23, 1936, 87-101 et 102-108.
(12) CHAUCHARD (A.), CHAUCHARD (B.) et CHAUCHARD (P.), *C. R. Acad. sc.*, 206, 1938, 1996.
(13) ALIERI (V.) et LITTARDI (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 56, 1937, 238-243.
(14) GASNIER (A.) et MAYER (A.), *Ann. Physiol. Physicoch. Biol.*, 13, 1937, 579-591.
(15) PICKFORD (M.), *J. Physiol.*, 92, 1938, 16-17.
(16) HEIRMAN (P.), *C. R. Soc. biol.*, 123, 1936, 110-112.
(17) ROSENBLUETH, FINDSLEY et MORISON, *J. physiol.*, 115, 1936, 53.
(18) KIRCHHOFF (G.), *Pflüg Arch.*, 238, 1937, 623-628.
(19) KIM (C.-I.), *J. Chosen Med. Assoc.*, 28, 1938, 157-158.
(20) TAKAI (T.), *Nagasaki Igakkai Zas.*, 15, 1937, 1697-1702.
(21) CICARDO-VICENTE (H.), *Rev. Soc. Argentina Biol.*, 14, 1938, 3331-3338.
(22) KNOWLTON (C.-C.) et HINES (H.-M.), *Amer. J. Physiol.*, 120, 1937, 757-760.
(23) PEREGUDOVA (E.-S.), *Bull. Biol. Med. Exptl U. R. S. S.*, 5, 1938, 485-486.
(24) TOURNADE (A.), RAYNAUD et CHARDON (G.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1307-1309.
(25) GALAMINI (A.), *Boll. Soc. Ital. Sper. Biol.*, 11, 1936, 354-356.

chronaxies périphériques (1, 2, 3). Ces résultats identiques sont probablement atteints au moyen de processus différents. L'acétylcholine agit sur l'excitabilité motrice centrale de la grenouille en diminuant la chronaxie des centres dans un premier temps, puis en l'augmentant, au point qu'elle atteint des valeurs égales de deux à cinq fois à la valeur initiale (4).

L'acétylcholine a une faible action sur les mélanophores de *Carassius vulgaris* ; à faibles doses, le nombre des mélanophores à demi contractés augmente, l'ésérine ne modifie pas cette action (5). Elle fait contracter les mélanophores isolés de *Fundulus heteroclitus* ; l'eau lourde renforce cette action (6). L'acétylcholine, comme la choline, augmente une radiosensibilité du thymus chez le cobaye (7).

Certaines substances augmentent les effets pharmacodynamiques de l'acétylcholine, d'autres les inhibent; la substance qui modifie le plus, au point de vue quantitatif, l'action de l'acétylcholine est l'ésérine. Nous étudierons succinctement le mécanisme de son action ci-dessus. Nous n'insisterons pas sur les substances qui renforcent les effets de l'acétylcholine par action anti-estérasique : histamine (8), ergotamine (9). La caféine augmente la réponse du cœur de tortue (10), du chat (11) à la stimulation vagale. Oury (12) a montré que la caféine sensibilise le rectus abdominis à l'acétylcholine. La caféine à dose de 300 à 500 γ sensibilise le muscle énervé de sangsue à cette substance (Jeanne Lévy). Il ne semble pas qu'il s'agisse dans ce cas d'une action anti-estérasique.

Minz et Agid ont montré que la vitamine B augmente l'activité de l'acétylcholine sur le muscle énervé de sangsue (13), sur l'intestin isolé (14) [résultat retrouvé par Abderhalden (15)], sur l'appareil circulatoire du chat (14). Cette action semble également se manifester en dehors de toute action anti-estérasique (16). D'autre part, l'acétylcholine renforce l'action du magnésium et du véronal (17).

Par contre, le cholestérol (18), la quinine (19), la strychnine (20), la curarine (21) semblent, sur des appareils bien déterminés, être antagonistes de l'acétylcholine. Tandis que certains dérivés ammoniums quaternaires sont antagonistes de l'acétylcholine, les termes les plus simples sont synergiques de celle-ci : $(CH^3) \equiv CH^3/{}^3N\text{-}CH^3 \quad {}^3\equiv N\text{-}C^5H^{11}$ (22, 23, 24).

2° **Choline.** — La chimie et la pharmacologie de la choline ont fait très récemment l'objet d'une monographie de E. Kahane et Jeanne Lévy (25) à laquelle nous renvoyons nos lecteurs.

Dans certains tissus et liquides de l'organisme (26, 27, 28), la choline se trouve sous une forme complexe, hydrosoluble, de consti-

(1) BONVALLET (M.) et MINZ (B.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 735-739.
(2) BONVALLET et MINZ (B.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1179-1182.
(3) BONVALLET (M.) et MINZ (B.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 1109-1112.
(4) CHAUCHARD (P. et J.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 756-758.
(5) BEAUVALLET (M.), *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 635-636.
(6) BOGDANOVITCH (S.-B.) et BARBOUR (H.-G.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 62, 1938, 149-157.
(7) THOMAS (J.-A.) et CHEVREMONT (M.), *C. R. Soc. biol.* 1938, 129, 1085-1087.
(8) BAYER (G.) et WENSE (TH.), *Archiv. Exp. Pharm. Path.*, 182, 1936, 533-536.
(9) LINEGAR (CH.-R.), *J. Pharm. Exptl Ther. (Proceedings.)*, 66, 1939, 22.
(10) FREDERICQ (H.) et BACQ (Z.-M.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 269-271.
(11) BACQ (Z.-M.) et FREDERICQ (H.), *J. Physiol.*, 90, 1937, 11.
(12) OURY (A.), *Arch. Inter. Physiol.*, 44, 1937, 488-494.
(13) MINZ (B.) et AGID (R.), *C. R. Acad. sc.*, 205, 1937, 576.
(14) AGID (R.), BEAUVALLET (M.) et MINZ (B.), *C. R. Soc. biol.*, 126, 1937, 982.
(15) ABDERHALDEN (E.) et ABDERHALDEN (R.), *Klin. Woch.*, 17, 1938, 1480, et *Pflüg Arch.*, 240, 1938, 388-392.
(16) MINZ (B.), *Presse méd.*, 1938, 1406-1407.
(17) DE NITO (G.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 12, 1937, 240-241.
(18) ZINNITZ (F.), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 190, 1938, 594-604.
(19) STARR (I. J.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 56, 1936, 77-84.
(20) BONNET (V.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 804.
(21) BRISCŒ (G.), *J. physiol.*, 87, 1936, 425-428.
(22) RAVENTOS (J.), *Quart. J. Exptl Physiol.*, 27, 1937, 99-111.
(23) CLARK (A.-J.) et RAVENTOS (J.), *Quart. J. Exptl Physiol.*, 26, 1937, 375-392.
(24) RAVENTOS (J.), *J. Physiol.*, 88, 1936, 5-6.
(25) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *Actualités scientifiques et industrielles. Biochimie de la choline et de ses dérivés*, 1938, n° 662 (Hermann et Cie, édit).
(26) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *C. R. Acad. sc.*, 207, 1938, 747-750, et *Bul. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 256-263.
(27) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *C. R. Acad. sc.*, 207, 1938, 642-644, et *Bul. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 223-240.
(28) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *Bul. Soc. chim. biol.*, 21, 1939, 241-249 et 250-255.

tution non encore déterminée. C'est sous cette forme qu'elle se trouve dans le sperme qui ne contient pas originellement de choline libre ; sous l'influence de phénomènes enzymatiques ou d'agents chimiques acides, la choline apparaît et peut donner lieu aux réactions habituelles d'identification. Une technique a été donnée pour doser cette forme particulière, à l'exclusion de la choline libre et de la choline lipidique (28, p. 316). Ce composé est retrouvé chez les Invertébrés, notamment chez *Patella vulgaris* (1). Le rôle physiologique de cette substance n'a pas encore pu être déterminé. Nous n'aborderons pas ici le problème du rôle de la choline dans le métabolisme des lipides, question qui sortirait du cadre de cet article.

3° **Esters, éthers de la choline et de la β-méthylcholine.** — Renshaw, Green et Ziff (2) admettent que certains dérivés esters et éthers de la choline, notamment l'éthoxycholine, manifestent leur action vasodépressive par libération d'acétylcholine. Ils basent cette affirmation sur l'identité de durée de l'activité d'un groupe de dérivés de la choline après injection par la voie intraveineuse, alors que les diverses vitesses d'inactivation par le sang de ce même groupe de substances varient dans une large mesure.

La carbaminoylcholine, l'acétylcholine, l'éther éthylique et butylique de la choline, par ordre d'activité décroissante, provoquent une excitation réflexe respiratoire et circulatoire (3) ; l'action sur le sinus carotidien est plus importante pour les substances douées d'action nicotinique que pour les autres. La phosphocholine a été préparée et examinée par Renshaw et Bishop (4) ; l'action nicotinique de la salicylcholine est décrite (5). La bromocholine (6) augmente la sécrétion gastrique, mais elle n'exerce pas une action comparable à celle de l'histamine. L'antagonisme que la morphine exerce sur divers esters de la choline (7), vis-à-vis du muscle énervé ésériné de sangsue, est utilisé comme base d'un dosage biologique de quantités de morphine variant de 50 à 100 γ (8). La sensibilisation par la morphine du muscle non ésériné de sangsue vis-à-vis de l'acétylcholine permet de caractériser cette substance dans les tissus en présence d'oxydimorphine (9).

Administrée par la voie buccale, la carbaminoylcholine provoque de l'hypotension (10) ; elle est capable de stimuler énergiquement le péristaltisme intestinal (11) et même la sécrétion d'un suc gastrique riche en acide et en pepsine (12), c'est un myotique très puissant (13) ; l'iris parasympathectomisé réagit comme l'iris normal (14). Chez l'embryon de porc, l'action de la carbaminoylcholine ne diminue la pupille qu'à partir du soixante et onzième jour de la gestation, et l'effet augmente graduellement jusqu'au quatre-vingt-quatorzième jour. D'autre part, cet ester provoque la lyse du tissu irien du soixante-troisième au quatre-vingt-septième jour (15).

L'étude clinique et pharmacologique des esters de la β-méthylcholine a été poursuivie par de nombreux auteurs. Reid Hunt (16) affirme que ses expériences antérieures ont été effectuées à partir d'acétyl-β-méthylcholine pure, Kahane (17) différencie par oxydation permanganique l'acétyl α et l'acétyl β-méthylcholine. Simonart (18) étudie les isomères optiques de l'acétyl-β-méthylcholine dont la forme *l* possède une action muscarinique plus faible que la forme *d*. Ces deux isomères ne manifestent aucune action nicotinique sur la pression artérielle du chat. Fel-

(1) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *C. R. Acad. sc.*, 202, 1936, 2186, et *Bul. Soc. chim. biol.*, 19, 1937, 959-975.
(2) RENSHAW (R.-R.), GREEN (D.) et ZIFF (M.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 62, 1938, 430-448.
(3) PHILIPPOT (E.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 57, 1937, 357-368.
(4) RENSHAW (R.-R.) et BISHOP (R.-A.), *J. Amer. Chim. Soc.*, 60, 1938, 946-947.
(5) SCHWEITZER (A.), WEIZMANN (M.) et WRIGHT (S.), *Cardiologia*, Bâle, 2, 1938, 193-207.
(6) MASEK (J.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 430-433.
(7) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *C. R. Soc. biol.* 130, 1939, 309-312.
(8) FICHTENBERG (D.) et LÉVY (JEANNE), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 312-316.
(9) FICHTENBERG (D.-G.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 316-318.
(10) BOSSE (U.), *Klin. Woch.*, 15, 1936, 1445-1448.
(11) BOSSE (U.), *Klin. Woch.*, 16, 1937, 1356-1358.
(12) GOODMAN (L.-S.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 63, 1938, 11-12.
(13) GALEAZZI (T.) *Boll. Ocul.*, 13, 1934, 1443, d'après *Bertiche Ges. Phys.*, 86, 1935, 668.
(14) SHAKLEE (A.-O.) et CHRISTENSEN (K.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 32, 1935, 1619.
(15) SHAKLEE (A.-O.), CHRISTENSEN (K.) et OPPENHEIMER (H.-E.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 34, 1936, 225.
(16) HUNT (R.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 58, 1936, 328-342.
(17) KAHANE (E.) *Bull. Soc. chim.* 4, 1937, 717.
(18) SIMONART (A.) *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 209-212.

lows et Livingstone (1) reviennent sur l'action nicotinique que certains attribuent encore à l'acétyl-β-méthylcholine. Le mode d'administration de l'acétyl-β-méthylcholine, par les voies veineuse, sous-cutanée, orale (2), nasale (3), et par iontophorèse, est étudié en fonction de la rapidité et de la durée des effets (4, 5, 6, 7). L'acétyl-β-méthylcholine (8) est un parasympathomimétique intense dont l'action chez le chien se caractérise par de la brachycardie et de l'hypotension artérielle prolongée ; l'action muscarinique cardiaque est supprimée par l'atropine ; cette substance provoque une forte contraction de la rate ; c'est un broncho-constricteur dont l'action est supprimée par l'atropine. Elle excite les récepteurs réflexogènes respiratoires du sinus carotidien ; l'action respiratoire est soit légèrement stimulante, soit faiblement dépressive. Elle provoque une augmentation de la sécrétion gastrique (9, 10, 11), contracte la vésicule biliaire (12), et augmente l'amylase du sang chez le chien et le lapin (13), et contracte puissamment la pupille (14).

La carbaminoyl-β-méthylcholine a été étudiée chez le chat par Simonart (15) et chez le chien par Farber (16). Cette substance, douée de propriétés parasympathomimétiques remarquables, stable en présence de sérum, n'exerce aucun effet nicotinique comparable à ceux produits par la carbaminoylcholine.

4° **Pilocarpine.** — L'action excitante nicotinique de la pilocarpine sur les ganglions sympathiques est connue depuis longtemps. Bacq et Simonart (17) ont constaté, au moyen de la technique de Brown (18), que cette action nicotinique ne s'étend pas au muscle strié. La pilocarpine, donc, s'oppose aux esters de la β-méthylcholine qui, sans action sur le ganglion, sont actifs sur le muscle strié normal. Koppanyi (19) examine le mécanisme de l'effet vaso-constricteur qui suit l'effet dépresseur provoqué chez le chat, par injection de 0,1 à 1 milligramme de pilocarpine par kilgoramme. La pilocarpine et l'acétylcholine ont sur les nerfs sympathiques de la glande sous-maxillaire et sur la corde du tympan des actions identiques, la chronaxie varie peu, le temps de sommation est diminué (20). La pilocarpine, sans effet marqué sur la circulation pulmonaire, aggrave les troubles provoqués par l'injection d'histamine (21) ; elle provoque une faible augmentation de la sécrétion gastrique chez des chiens porteurs d'une fistule de Vella (22) ; administrée chroniquement, elle augmente l'hyperglycémie et diminue la réserve alcaline (23, 24), augmente la consommation d'oxygène du foie, du rein, de la rate et du cœur, tandis qu'elle diminue celle de la thyroïde (25). La pilocarpine favorise en aérobiose la formation de l'acide lactique et la décomposition du phosphagène du muscle (26) ; vraisemblablement elle empêche la resynthèse de l'acide adénosine-triphosphorique, qui normalement se fait aux dépens de l'acide phosphopyruvique ; cette perte est compensée par l'apport de groupes

(1) FELLOWS (J.) et LIVINGSTONE (A.-E.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 66, 1939, 13.
(2) MOLITOR (H.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 58, 1936, 337-359.
(3) VAN DELLEN (TH.-R.), BRUGER (M.) et WRIGHT (I.-S.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 59, 1937, 413.
(4) KOVACS (J.), *Am. J. Med. Sci.*, 188, 1934, 32-36.
(5) KOTKIS (A.-J.) et MELCHIONNA (R.-H.), *Arch. Physiol Ther.*, 16, 1935, 528.
(6) ALEXANDER (W.-F.) et KOTKIS (A.-J.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 58, 1936, 439.
(7) LOMAN (J.), RINKEL (M.) et MYERSON (A.), *Amer. J. Digest. Dis. Nutrit.*, 4, 1937, 386-390.
(8) WISPELAERE (H. DE), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 56, 1937, 363-375, et *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 276.
(9) GOODMAN (L.-S.) et BEARG (P.-A.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 60, 1937, 108.
(10) FERGUSON (J.-H.) et SMITH (E.-R.-B.), *J. Physiol.*, 83, 1935, 455-458.
(11) NECHELES (H.), MOTEL (W.-G.), KOSSE (J.) et NEUWELT (F.), *Amer. J. Dig. Dis.*, 5, 1938, 224-231.
(12) FLEXNER (J.), BRUGER (M.) et WRIGHT (I.-S.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 62, 1938, 174-178.
(13) SCHIFRIN (A.), TUCHMAN (L.) et ANTOPOL (W.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 34, 1936, 539.
(14) MYERSON (A.) et THAU (W.-M.), *Arch. Ophtalm.*, 18, 1937, 78-90.
(15) SIMONART (A.) et (E.-F.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 51, 1935, 76.
(16) FARBER (S.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 53, 1936, 377-387.
(17) BACQ (Z.-M.) et SIMONART (A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 60, 1938, 218-221, et *C. R. Soc. biol.*, 128, 1938, 556.
(18) BROWN, *J. Physiol.*, 92, 1938, 220.
(19) KOPPANYI (T.), *J. Pharm. Exptl Ther. (Proceedings.)*, 66, 1939, 19
(20) CHAUCHARD (A. et B.), *Ann. Physiol. Physicochim. Biol.*, 11, 1935, 975-982.
(21) ITO (S.), *Folia Endocrin. Japon*, 12, 1936, 36-37.
(22) SARZANA (G.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 10, 1935, 542-544.
(23) PREOBRAZHENSKII (A.-M.), *J. Physiol., U. R. S. S.*, 17, 1934, 886-895, d'après *Chem. Abs.*, 1935, 1876.
(24) KRUBETZ (C.), *Ann. J. Physiol.*, 114, 1936, 551-554.
(25) TERAO (K.), *Folia Endoc. Jap.*, 11, 1935, 36.
(26) NACHMANSON (D.), WAJZER (J.) et LIPPMANN (R.), *C. R. Soc. biol.*, 121, 1936, 139-141.

phosphoriques provenant du phosphagène (1).

5° **Ésérine.** — L'ésérine est un inhibiteur puissant de la cholinestérase, et par là sensibilise tous les effets de l'acétylcholine. Quelques auteurs, notamment Bacq (2), prétendent même que l'ésérine n'est pas un véritable parasympathomimétique, et qu'elle n'exerce aucune action directe sur les cellules innervées par le parasympathique. Les effets parasympathiques manifestés par l'ésérine seraient uniquement dus à l'inhibition partielle de l'hydrolyse diastasique de l'acétylcholine dans le sang et les tissus ; cette dernière substance, se trouvant normalement dans l'organisme, peut alors manifester ses effets. Nous ne décrirons pas ici les actions sensibilisantes observées en utilisant l'association ésérine-acétylcholine, ni toutes les polémiques engagées pour tenter de faire de l'ésérine uniquement un inhibiteur diastasique, ou pour dénier ou prouver son activité parasympathomimétique propre. Quelques travaux importants résument ce problème et montrent toutes les difficultés rencontrées jusqu'ici pour le résoudre (3, 4, 5, 6).

D'autre part, Bacq (7) a utilisé l'ésérine pour rechercher la nature de la transmission neuro-musculaire des invertébrés. Mais, dans ce domaine comme dans celui des mammifères, les auteurs utilisent l'ésérine en faisant abstraction de l'action directe qu'elle peut exercer, de telle sorte que les conclusions ne sont pas toujours pertinentes. L'ésérine augmente et prolonge la réponse du muscle des vers à l'excitation nerveuse; l'excitation des nerfs de la sangsue libère une substance qui a les caractères de l'acétylcholine. Se basant sur ces faits, Bacq et Coppee admettent que l'existence des nerfs cholinergiques est démontrée chez les vers; par contre, l'ésérine serait sans action sur la transmission neuro-musculaire des céphalopodes et des mollusques (8, 9, 10).

La synthèse de l'ésérine a été réalisée par Julian et Pikl (11), sa constitution est fixée définitivement.

L'ésérine augmente notablement le réflexe rotulien et d'une façon générale l'excitabilité (12) ; son action sur l'écorce cérébrale (13) est directe, et non la conséquence d'une absorption suivie d'une action spinale ou périphérique. L'ésérine (14) à faibles doses ne sensibilise les centres du système nerveux cardio-inhibiteurs ni aux excitations réflexes d'origine sino-carotidienne ou cardio-aortique, ni à l'excitation directe par l'anémie ; à doses fortes, elle paralyse l'excitabilité réflexe et directe du centre cardio-modérateur pneumogastrique. Par contre, mise en contact avec la périphérie cardio-inhibitrice vagale, elle sensibilise cet élément vis-à-vis des réflexes cardio-modérateurs vagaux d'origine sino-carotidienne ou cardio-aortique et de l'excitation centrale directe provoquée par l'anémie.

Ces faits ne plaident pas en faveur de l'intervention de l'acétylcholine comme médiateur chimique au niveau du centre cardio-modérateur, mais, au contraire, plaident en faveur de cette intervention au niveau de la périphérie cardio-modératrice vagale. L'ésérine sensibilise le vague périphérique rendu insensible à l'excitation faradique par les barbituriques, la nicotine (15, 16) ou le curare (17, 18), alors que l'acétylcholine et la pilocarpine sont sans effet ; l'ésérine abolit la paralysie vagale produite par la nicotine ou le

(1) WAJZER (J.) et LIPPMANN (R.), *Bull. Soc. chim. biol.*, 18, 1936, 1428-1435.

(2) BACQ (Z.-M.), *X^e réunion de l'Association des physiologistes de langue française*, Tamaris, p. 233.

(3) KAHLSON (G.) et UVNAS (B.), *Skandin, Arch. Physiol.*, 72, 1935, 215.

(4) GAUTRELET (J.), CORTEGGIANI (E.), KASWIN (A.) et SERFATY (A.), *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 377-380.

(5) FREUD (J.) et UYLDERT (I.-E.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 52, 1936, 238-244.

(6) KAHANE (E.) et LÉVY (JEANNE), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 57, 1937, 467-488.

(7) BACQ (Z.-M.) et COPPEE (G.), *Arch. Inter. Physiol.*, 45, 1937, 310-324, et *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 1244-1246.

(8) BACQ (Z.-M.), *Arch. Inter. Physiol.*, 44, 1937, 174.

(9) KRUTA, *C. R. Soc. biol.*, 122, 1936, 585-586.

(10) BACQ (Z.-M.) et COPPEE (G.), *C. R. Soc. biol.* 125, 1937, 1059-1060.

(11) JULIAN (P.-L.) et PIKL (J.), *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 1935, 755-757.

(12) SCHWEITZER (A.) et WRIGHT (S.), *J. Physiol.* 89, 1937, 165-197.

(13) MILLER (F.-R.), *J. Physiol.*, 91, 1937, 212-221.

(14) VERLOT (M.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 54, 1936, 369-375.

(15) LINEGAR (CH.-R.), DILLE (J.-M.) et KOPPANYI (TH.), *Science* (N. Y.), 2, 1935, 497.

(16) KOPPANYI (T.), LINEGAR (CH.) et DILLE (J.-M.), *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, 33, 1935, 438-440.

(17) KOPPANYI (TH.), DILLE (J.-M.) et LINEGAR (CH.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 58, 1936, 105.

(18) FEGLER (J.) et KOWARZYK (H.), *C. R. Soc. biol.* 127, 1938, 1149.

curare, et la paralysie sympathique produite par la nicotine (17, 18 p. 319, 1).

L'ésérine augmente la capacité de travail et la résistance à la fatigue en réduisant l'accumulation d'acide lactique (2). Elle diminue le temps de coagulation du sang de lapin et de chien (3), augmente la teneur en sucre du sang de la veine hépatique (4) et exagère la sécrétion du suc pancréatique (5). La stimulation d'un muscle ésériné de grenouille provoque une augmentation du phosphore acido-soluble, du phosphagène ; le chauffage progressif du muscle ésériné dans une chambre humide n'affecte pas le phosphore acido-soluble, mais augmente la teneur du phosphagène (6).

Parasympatholytiques.

1° **Atropine.** — Une adaptation de la réaction de Vitali permet une micro-estimation de 10 à 50 γ d'atropine (7). Des méthodes de dosages biologiques [cœur de grenouille (8), intestin isolé de rat (9)] basées sur l'antagonisme acétylcholine-atropine rendent possible le dosage de quantités égales à 0,1 γ d'atropine.

L'action de l'atropine sur l'excitabilité des fibres cardio-accélératrices chez le chien, étudiée par P. et J. Chauchard (10), a montré que le point d'attaque de l'atropine est périphérique, et qu'il se produit une augmentation de l'hétérochronisme pneumogastrique-cœur, une augmentation du temps de sommation du pneumogastrique, une diminution de l'hétérochronisme sympathique-cœur ; la pilocarpine a une action inverse (11) ; l'adrénaline a des effets similaires à ceux de l'atropine (12). Cette dernière augmente le temps d'évacuation de l'estomac (13, 14), augmente son tonus (15) et inhibe la sécrétion gastrique (16). Elle diminue la consommation d'oxygène du foie, du cœur, de la thyroïde du rat ; l'action est d'autant plus nette que les quantités d'atropine utilisées sont plus élevées (17).

L'action de l'atropine chez le canard a été étudiée par Graham (18). Les effets obtenus s'accordent avec ceux qui sont connus chez les mammifères, mais l'action mydriatique manque, même avec de fortes doses. L'action mydriatique de l'atropine sur l'œil énucléé de grenouille varie avec l'acide qui salifie cette base ; le sulfate agit plus fortement que le propionate ou le citrate (19), l'action propre de l'acide ne peut être invoquée pour expliquer ces différences (20).

La littérature rapporte de nombreux cas d'hypersensibilité des enfants à l'atropine. Schlossmann a examiné chez le lapin les relations entre l'âge de l'animal et sa sensibilité vis-à-vis de l'atropine (21) ; il trouve une hypersensibilité à l'atropine du jeune lapin. La résistance à l'atropine se trouve intimement liée au problème de l'inactivation de cette substance dans l'organisme. Dès 1875, Heckel avait observé que les lapins, les cobayes et les kangourous peuvent consommer impunément des quantités importantes de belladone. Divers auteurs ont confirmé ce fait. En particulier, Fleischmann (1910) a montré que 1 centimètre cube de sang de lapin est capable d'inactiver 1 à 10 milligrammes d'atropine. La diminution de l'activité de l'atropine

(1) MAURER (F.), *J. Pharm. Exptl Ther. (Proceedings.)*, 66, 1939, 25.
(2) MILLA (E.), *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 13, 1938, 1053-1054, et *Kongressb. des XVI Intern. Physiol. Kongr.*, Zurich, 1938, 339.
(3) MARRAS (S.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 9, 1934, 1025 et 1026-1029.
(4) KRUBETZ (C.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 57, 1936, 129.
(5) LIACI (L.), *Biochim. à Ter. Spet.*, 25, 1938, 445-455.
(6) MARTINI (E.), TORDA (C.) et BELLONI (I.), *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 12, 1937, 97-98.
(7) MORIN (CH.-M.), *J. Pharm. Chim.*, 23, 1936, 545.
(8) TRABUCCHI (C.), *Atti. Soc. Med. Chir. Padova*, 13, 1936, 172-179, d'après *Ann. Chim. Anal.*, 18, 1936, 295.
(9) LÉVY (J.) et MICHEL (E.), *C. R. Soc. biol.*, 127, 1938, 12-16.
(10) CHAUCHARD (P. et J.), *C. R. Soc. biol.* 124, 1937, 626-629.
(11) CHAUCHARD (P. et J.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 629-630.
(12) CHAUCHARD (P. et J.), *C. R. Soc. biol.*, 124, 1937, 729-731.
(13) HERRIN (R.-C.), *Ann. J. Physiol.*, 115, 1936, 104-112.
(14) IMMERMAN (S.-L.), *J. Lab. Clin. Med.*, 23, 1937, 256-261.
(15) VEACH (H.-O.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 61, 1937, 230-239.
(16) GRAY (J.-S.), *Ann. J. Physiol.*, 120, 1937, 657-662.
(17) TERAO (K.), *Folia Endocrin. Jap.*, 11, 1935, 29-30.
(18) GRAHAM (J.-D.-P.), *J. Physiol.*, 93, 1938, 56-58 P.
(19) RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1461-1463.
(20) RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1584-1586.
(21) SCHLOSSMANN (H.-A.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 60, 1937, 14-31.

après contact plus ou moins prolongé de l'alcaloïde avec du sang fut observée par de nombreux auteurs. Certains l'interprètent comme une conséquence de l'hydrolyse enzymatique de cette substance, d'autres considèrent la déficience de l'action atropinique due à l'adsorption de l'alcaloïde par les protéines du sérum. Récemment Jeanne Lévy et E. Michel (1) ont montré qu'il existe dans le sang de certains lapins, mais non de tous, un enzyme responsable de l'inactivation de l'atropine. Cet enzyme, différent de la cholinestérase, ne se retrouve ni dans le sang humain, résultat confirmé par Pilcher (2), ni dans celui de bœuf, de cheval, de chèvre, de chien, de cobaye, de mouton, de porc, de rat ou de souris. Il est retrouvé dans le foie de cobaye (3) et dans la plupart des organes de la grenouille, notamment dans le foie (Jeanne Lévy; expériences non publiées). Les expériences effectuées pour déterminer les relations existant entre la résistance des animaux à l'atropine et la présence d'enzyme dans leur sang ont montré que le phénomène était plus complexe qu'il n'avait semblé aux premiers auteurs qui se sont occupés de la question. Tandis qu'il existe une relation entre la toxicité de l'atropine chez le lapin par la voie intramusculaire et la présence d'atropinestérase, il n'existe aucune relation entre ce dernier fait et la toxicité de l'atropine par la voie intraveineuse.

2° Succédanés de l'atropine. — L'étude de l'apoatropine, alcaloïde peu connu de la belladone, a été effectuée par Kreitmair et Wolfes (4). Cet alcaloïde a un effet direct sur le muscle lisse, et son action sur l'intestin isolé est cinq fois plus importante que celle de l'atropine. Il est plus actif par la voie buccale que par la voie sous-cutanée ; il a une faible action sur la sécrétion sous-maxillaire et sur la pupille ; il agit sur le système nerveux central.

Le syntropan a été comparé à l'atropine par Fromherz (5). Cette substance a une action parasympatholytique au moins cinq cents fois plus faible que celle de l'atropine ; son action spasmolytique sur l'intestin isolé de lapin n'est que vingt fois moins importante que celle de l'atropine (6). Sa toxicité est plus faible que celle de l'atropine et son action ne se prolonge pas.

3° Tropanol et dérivés. — Dans un travail d'ensemble, Hazard (7) a résumé les travaux qu'il poursuit depuis une dizaine d'années sur les deux stéréoisomères tropanol et pseudotropanol, ainsi que sur quelques-uns de leurs dérivés. L'opposition entre ces deux substances apparaît surtout quant aux effets cardio-vasculaires : le tropanol abaisse la pression et déprime le cœur, le pseudotropanol, sympathomimétique apparenté aux nicotiniques, élève la pression et excite le cœur. D'autre part, la tropanol est purement curarisant, le pseudotropanol abaisse la chronaxie du muscle avant de l'élever. Les propriétés pharmacologiques de la tropanone se rapprochent de celles du pseudotropanol et cette substance possède des propriétés nicotiniques encore plus marquées que celui-ci, avec une action biphasique très nette. L'oxime de la tropanone est sans action sur le système cardio-vasculaire et sur le muscle strié ; la semicarbazone de la tropanone est plus active que la substance mère sur le cœur et les vaisseaux. La fixation d'oxygène sur l'azote diminue les propriétés pharmacologiques des tropanols. La déméthylation diminue les effets sur le vague ; mais, tandis qu'avec le tropanol il y a diminution des effets cardiaques et des effets vasculaires, il y a augmentation de ces effets avec le pseudotropanol. Hazard a examiné (8) la solubilité des silicotungstates de ces diverses substances.

Poisons ganglionnaires.

L'étude de la transmission ganglionnaire à l'aide des méthodes chronaximétriques a fait

(1) Lévy (Jeanne) et Michel (E.), *C. R. Soc. biol.*, 129, 1938, 820-822.

(2) Pilcher (J.-D.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 52, 1934, 196-205.

(3) Bernheim (F. et M.-L.C.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 64, 1938, 209.

(4) Kreitmair (H.) et Wolfes (O.), *Klin. Woch.*, 17, 1938, 1547-1550.

(5) Fromherz (K.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 60, 1937, 1-13.

(6) Bergmann (F. von), *Arch. Exptl Path. Pharm.*, 177, 1935, 519-525.

(7) Hazard (R.), *Actions physiologiques comparées de deux stéréoisomères, le tropanol et le pseudotropanol, et de quelques-uns de leurs dérivés* (Masson et Cie, 1938).

(8) Hazard (R.), *IIe thèse sur les silicotungstates du tropanol et de quelques-uns de ses dérivés* (Masson et Cie, 1938).

l'objet d'un très important travail de P. Chauchard (1) dans lequel on trouvera la bibliographie complète de la question. En raison du mode d'action sur les fibres préganglionnaires de divers agents, et notamment de l'acétylcholine, et de la nécessité d'un certain accord chronologique entre les deux neurones pour assurer la transmission (accord qui s'exprime par des relations d'homochronisme), P. Chauchard admet, comme Eccles, que la transmission ganglionnaire est une transmission physique directe de l'influx nerveux d'un élément à l'autre, et non une transmission chimique. Cependant la production d'acétylcholine au niveau du ganglion est démontrée par de nombreuses recherches. Pour P. Chauchard, le rôle de l'acétylcholine serait de régler la chronaxie du neurone ganglionnaire au niveau de celle du neurone préganglionnaire. Brown (2), dans un rapport sur cette question, rapporte les difficultés que soulève l'hypothèse d'une transmission chimique, et rappelle le rôle qu'il a personnellement attribué au potassium dans cette transmission. P. Chauchard différencie la transmission au niveau de la médullo-surrénale, qui est cholinergique (bien que s'effectuant entre une fibre préganglionnaire et des cellules embryologiquement sœurs des cellules ganglionnaires), de la transmission ganglionnaire proprement dite. Seules les cellules ganglionnaires dégénérées auraient des propriétés voisines des cellules de la médullo-surrénale.

1° **Nicotine.** — Contrairement à l'opinion classique, la nicotine (1), d'après P. Chauchard, n'agit pas électivement au niveau des ganglions. Le neurone préganglionnaire est dans son ensemble sensible à ce poison, le neurone ganglionnaire étant pour ainsi dire insensible. La nicotine excite d'abord (diminution de la chronaxie), puis paralyse (augmentation de chronaxie et blocage) les fibres préganglionnaires en n'importe quel point de leur trajet. Toutes les fibres nerveuses nées de la moelle (fibres préganglionnaires sympathiques et parasympathiques, fibres volontaires) sont sensibles à la nicotine. Dès que les fibres préganglionnaires subissent une augmentation trop importante de chronaxie, il y a blocage de la transmission synaptique. La nicotine peut néanmoins être utilisée pour la recherche d'un relais synaptique puisqu'elle permet d'affirmer la présence certaine d'une fibre préganglionnaire. Hermann, Jourdan et Vial (3), à l'aide de la nicotine, décèlent récemment la présence de relais ganglionnaires dans les nerfs splanchniques innervant le rein.

Feldberg et Vartiainen (4) pensent que la nicotine empêche la pénétration de l'acétylcholine dans les cellules ganglionnaires. Bariéty et D. Kohler (5) constatent, avec des doses très faibles de nicotine, en même temps qu'une hypertension notable, une diminution de volume du rein innervé et une augmentation de volume du rein énervé.

La nicotine rend les contractions intestinales plus régulières (6). P. et J. Chauchard ont montré que la nicotine, à faibles doses, excite les fibres musculaires gastriques et intestinales, et les paralysent à fortes doses. La nicotine ne produit pas chez le chat la grande apnée décrite chez le chien (7). La nicotine provoque de l'hyperglycémie, même chez le chien surrénalectomisé (8, 9). Elle agit d'une façon variable sur le temps de coagulation du sang de lapin (10), indépendamment du mécanisme d'adrénalino-sécrétion. La sédimentation, la viscosité du sang augmentent sous l'influence de la nicotine; la teneur en hémoglobine diminue, ainsi que la résistance à l'hémolyse des érythrocytes (11). Les animaux intoxiqués chroniquement par la nicotine se développent moins rapidement que les normaux ; la plupart des organes ne présen-

(1) CHAUCHARD (P.), *Les facteurs de la transmission ganglionnaire (analyse chronaximétrique)* (Hermann et Cie, 1939).

(2) BROWN (G.-L.), *Kongresb. des XVI Inter. Physiol. Kong.*, Zurich, 1938, 16.

(3) HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.), *Ann. Physiol. Physiochim. Biol.*, 11, 1935, 983-986.

(4) FELDBERG et VARTIAINEN, *J. Physiol.*, 83, 1935, 103.

(5) BARIÉTY (M.) et KOHLER (D.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 1070-1073.

(6) ALVAREZ (W.-C.), *Ann. J. Digestive Dis. Nutrition*, 4, 1937, 417-425.

(7) HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.), *C. R. Soc. biol.*, 130, 1939, 454-456.

(8) WATANABE (F.), *Tohoku J. Exptl Med.*, 27, 1935, 335-347.

(9) HAZARD (R.) et VAILLE (CH.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 51, 1935, 221-228.

(10) KANOWOKA SHIMPEI, *Tohoku J. Exptl Med.*, 24, 1934, 307-312.

(11) KOSHICHI - MATSOKU, *Hokkaido Ig. Z.*, 14, 1936 406-422, d'après *Chem. Abst.*, 1938, 656.

tent cependant aucune modification à l'exament histologique (1). Les femelles sont plus sensibles que les mâles à l'action toxique de cet alcaloïde (2). Le gardénal est antagoniste de l'action de la nicotine (3). La nicotine empêche certains symptômes de la catatonie, spécialement la trémulation (4). Werle admet que le foie, les poumons et le rein contiennent un enzyme qui détruit la nicotine (5).

Les recherches comparatives de Macht et Davis (6), de Oosterhuis et Wibaut (7), de Waterman et Oosterhuis (8) et de Mednikan (9) sur la β nicotine (retirée du tabac) et de l'α nicotine ont montré que les propriétés pharmacodynamiques de cette dernière substance sont faibles, et qu'elle est moins toxique que la première. On trouvera, dans le rapport de Zunz (10) au Congrès de chimie biologique de Lyon, des considérations sur les relations entre la constitution et l'action dans cette série.

2° **Autres poisons dits ganglionnaires ou nicotiniques.** — Il faut distinguer, d'après P. Chauchard, les poisons à action diphasique, d'abord excitante puis paralysante, analogues à la nicotine, des poisons qui sont d'emblée paralysants des ganglions.

Poisons paralysants. — Dans ce groupe se rangent la spartéine, le curare, l'atropine à fortes doses, les sympatholytiques de synthèse (F. 383, F. 933, J. L. 413, J. L. 408, J. L. 416), l'iodométhylate d'hexaméthylènetétramine (11).

Poisons diphasiques. — La strychnine, le J. L. 407, l'acétylcholine, la choline, certains de ses dérivés, l'arécoline, l'ion potassium et l'ésérine rentrent dans cette catégorie. L'ésérine exerce sur le ganglion une action encore mal connue et dont l'interprétation est discutée. Pour certains auteurs (Eccles, P. Chauchard), l'ésérine exercerait sur le ganglion une action directe ; pour d'autres (Feldberg et Vartiainen, D. Kohler et Jeanne Lévy), par action anti-estérasique, elle protège uniquement l'acétylcholine de l'hydrolyse ; de même, pour Linegar, Herwick, Koppanyi (12), elle stimule les ganglions en exagérant l'action de l'acétylcholine. Marazzi (13) admet que la pilocarpine augmente la réponse des ganglions cervicaux supérieurs du lapin aux excitations naturelles ou expérimentales, alors que l'atropine a l'effet inverse et diminue cette réponse.

(1) WILSON (R.-H.), MAC NAUGHT (J.-B.) et DEEDS (F.), *J. Industr. Hyg. Toxicol.*, 20, 1938, 468-481.

(2) YUN (I.-S.) et LEE (Y.-C.), *Folia Endocrin. Jap.*, 11, 1935, 9-12.

(3) GOLDE (H.) et BROWN (F.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 54, 1935, 473-476.

(4) NIEUWENHUYZEN (F.-J.), *Proc. Acad. Sc. Amst.*, 37, 1934, 575-578.

(5) WERLE (E.), *Biochem. Z.*, 298, 1938, 268-272.

(6) MACHT (D.) et DAVIS (M.-E.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 50, 1934, 93-99.

(7) OOSTERHUIS (A.-G.) et WIBAUT (J.-P.), *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 55, 1936, 729.

(8) WATERMAN (L.) et OOSTERHUIS (A.-G.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 63, 1938, 318-327.

(9) MEDNIKAN (G.-A.), *Arch. Inter. Pharm. Ther.*, 54, 1936, 376-400.

(10) ZUNZ (F.), *VIe Congrès chimie biologique*, Lyon, 1933.

(11) KASWIN (A.), *C. R. Soc. biol.*, 131, 1939, 620-623.

(12) LINEGAR (CH.-R.), HERWICK (P.) et KOPPANYI (T.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 65, 1939, 191-204.

(13) MARAZZI (A.-S.), *J. Pharm. Exptl Ther.*, 85, 1939, 18-35.

ACCÈS BIOTROPIQUE FÉBRILE BISMUTHIQUE DIRECT ITÉRATIF DE DIXIÈME INJECTION

PAR

G. MILIAN

Nous avons soigné, en 1914, une femme, mariée à un syphilitique, et qui souffrait effroyablement de la tête depuis plusieurs mois, en même temps qu'elle avait maigri de 140 à 127 livres, malgré une bonne alimentation. Elle était très fatiguée. Un séjour prolongé à la campagne ne lui avait fait aucun profit.

Les médecins qui l'avaient soignée jusqu'alors n'avaient obtenu aucun résultat.

La réaction de Wassermann était positive.

Dans ces conditions, un traitement par l'huile grise, puis par le 914, furent appliqués et tout rentra dans l'ordre.

Quelques traitements furent faits de temps à autre, mais, dans l'ensemble, cette femme se soigna assez mal, ne venant me trouver que lorsqu'elle souffrait de quelque dommage. Je restai plusieurs années sans qu'elle vînt me consulter. Au mois d'octobre 1937, elle vint me trouver pour des douleurs dans la région du foie, assez accentuées, au point que les moindres mouvements lui faisaient mal. Je

constatai que son foie était considérablement hypertrophié, dépassant de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes; il était très fortement sensible à la pression.

Cette femme avait maigri de 2 kilos depuis deux mois.

Sa réaction de Wassermann était négative. Cette malade fut mise à l'huile grise. Après la 6e injection, les douleurs de la région hépatique avaient disparu, mais le foie restait toujours gros. Nous conseillâmes à son médecin de faire une série de cyanure de mercure pour prolonger l'action de l'huile grise.

Ces injections furent faites très irrégulièrement, car le médecin chargé de leur exécution avait les plus grandes peines à réaliser l'injection intraveineuse qui, à deux reprises, tomba dans le tissu sous-cutané du coude, y produisant des lésions inflammatoires extrêmement douloureuses.

* * *

Il fut fait ainsi seulement 20 injections de cyanure, du 11 décembre 1937 au 16 mars 1938.

A cette époque, nous revoyons la malade avec meilleur état général et foie diminué de sensibilité, quoique conservant toujours le même volume. Afin de continuer la cure et de tenter d'améliorer l'état hépatique qui relevait sûrement de la syphilis, nous mîmes cette femme aux injections intramusculaires de Bivatol à 2 centimètres cubes par injection deux fois par semaine.

Or, à la dixième injection, la malade fut prise d'une réaction fébrile violente avec frissons pendant plusieurs heures, 39°,2 de température, douleurs à la région hépatique, fatigue, céphalée. De plus, trois jours après l'injection, dans la nuit, survinrent deux épistaxis.

Il s'agissait, à n'en pas douter, de réaction biotropique directe. Malgré cela, étant données les alarmes de la malade, nous n'avons pas continué ce traitement, et nous avons mis cette femme au traitement buccal par le calomel. Ce traitement fut suivi tant bien que mal, et cette femme revint au début de novembre 1938, avec un foie de nouveau sensible, mal de tête, et fatigue générale. Il n'y avait ni sucre ni albumine dans les urines et l'urée sanguine était à 42 centigrammes.

Je conseillai à la malade de reprendre les piqûres de Bivatol, pensant qu'il fallait un traitement chronique pour réduire cet état chronique du foie.

Deux fois par semaine il fut injecté à cette femme 2 centimètres cubes de Bivatol intramusculaire.

Or, à la dixième injection, comme précédemment, plus exactement trois heures après celle-ci, cette femme fut prise de tremblements violents, de frissons, avec malaise général, 38°,5 de température, et surtout une vive céphalée dans la région occipitale à l'endroit d'émergence des nerfs sous-occipitaux. Il existait également une vive douleur entre les deux épaules, véritable réveil des états antérieurs, réaction biotropique directe qui nous engagea à continuer la cure. Il faut dire que la température de cette femme dura ainsi trois jours à 38°,5 le soir, 37°,8 le matin. La réaction fébrile aiguë dura quelques heures après l'injection.

Il fut donc fait à cette femme, le 12 décembre 1938, une nouvelle piqûre intramusculaire de Bivatol que la malade voulut bien accepter sur notre conseil pressant. Nous avons pris soin, au préalable, de faire prendre à cette malade 50 centigrammes d'aspirine, qu'elle renouvela le soir même à 10 heures, et les jours suivants matin et soir.

Or cette injection se passa sans la moindre fièvre, sans la moindre réaction générale, avec 37°,5 au maximum de température, si bien qu'elle revint quelques jours après sans aucune appréhension, pour recevoir sa 12e injection. La cure fut poursuivie jusqu'à la 16e piqûre.

Réflexions. — Voici donc un cas absolument démonstratif de réaction biotrophique bismuthique à physionomie d'accès palustre avec phénomènes généraux assez importants pour obliger la malade à se mettre au lit pendant deux ou trois jours. Il faut dire que cette femme était atteinte d'une hépatite chronique du foie et que, d'autre part, elle était assez pusillanime et encline à accuser les médicaments de toutes sortes de méfaits.

On voit par là que le bismuth est, comme je l'ai déjà signalé bien des fois, capable de produire des réactions, biotropiques *itératives*, comme l'arsénobenzol. C'est au début, vers la 2e ou 3e injection, que se déclenchent les

réactions biotropiques bismuthiques, mais il ne faut pas ignorer qu'elles se produisent peut-être avec la même fréquence entre la 6e et 12e injection, parfois même plus tard. C'est même pour cette raison que, depuis longtemps, nous insistons sur la nécessité de faire, pour une cure bismuthique antisyphilitique, plus de 12 injections, chiffre auquel on peut être tenté de s'arrêter parce que les boîtes commerciales renferment en général 12 ampoules. Nous conseillons d'en faire 16 à 20 au minimum, de façon à annihiler les réactions biotropiques légères, inapparentes, qui peuvent se produire entre la 6e et 10e et qui, la cure de douze piqûres terminée, n'empêchent pas un nouvel accident syphilitique d'apparaître, ou même d'être provoqué.

Cette réaction biotropique *fébrile* directe a sa signature dans les symptômes syphilitiques accompagnateurs de la fièvre. Chez notre malade, la céphalée existait très intense, à siège occipital, au point d'émergence des nerfs *sous-occipitaux*, radiculite révélatrice ; *une douleur interscapulaire* avec sensibilité à la pression des points d'émergence des nerfs rachidiens, autre radiculite que seule la syphilis pouvait expliquer.

La réaction biotropique fébrile se distingue de l'intoxication par ce fait que la *réaction fébrile* est *pure*, analogue à un accès palustre (frissons, élévation thermique, stade de chaleur et de sueurs), sans autre signe qui rappelle l'intoxication produite expérimentalement à dose très forte ou mortelle.

Il importe de connaître ces phénomènes réactionnels et de les rapporter à leur véritable cause, sous peine d'interrompre une cure antisyphilitique (bismuthique ou autre) dont la continuation s'impose et dont l'explication doit être fournie au malade, faute de quoi le patient ne tardera pas à se considérer comme intolérant au bismuth et refusera de ce chef toute médication ultérieure avec ce produit. Cela lui sera préjudiciable, surtout s'il vous quitte à cause de cette thérapeutique qu'il qualifie volontiers de dangereuse, et s'il va voir un autre médecin qui n'aura pas les éléments d'information nécessaires pour le renseigner.

CRISES TRANSITOIRES DE RIGIDITÉ DÉCÉRÉBRÉE DANS L'IDIOTIE AMAUROTIQUE DUE A L'ENCÉPHALITE LÉTHARGIQUE

PAR

le Dr H. VASILESCO
Médecin assistant de l'Institut de maladies mentales, nerveuses et endocrinologiques (Bucarest).

Le malade que nous étudions présente, en outre d'un degré d'amaurose (idiotie amaurotique), des symptômes de décérébration.

Le père de l'enfant est originaire de la Pologne. On n'y connaît pas de troubles morbides similaires dans sa famille.

La famille de la mère est roumaine. Pas d'antécédents hérédo-collatéraux neuro-psychopatiques.

C..., âgé de seize mois, est né de parents bien portants. Le malade est le deuxième enfant né après trois ans de mariage. Le premier est mort à l'âge de deux mois. Les parents ne sont pas consanguins. L'accouchement a été facile. A l'âge de trois semaines, il a souffert d'une maladie fébrile avec frissons, somnolence. Cet état dura pendant deux semaines. Après cela, on a remarqué l'absence de tout mouvement volontaire ou initiatif. Il avait de l'hypertonie ; il n'a pas essayé de jouer, de se relever, de saisir quelque objet. A l'âge de deux mois, ont apparu les crises convulsives. Les secousses s'accompagnaient d'hyperextension de la tête. Elles intéressaient les quatre membres, et aussi toujours la tête. Elles débutaient par les muscles de la nuque ou de la face, par ceux du membre supérieur droit ou gauche, ou des deux membres simultanément, et s'accompagnaient de la déviation de la tête avec battements oculaires rapides, différentes du nystagmus amaurotique.

Pendant la crise, l'enfant se présente dans un état tonique et d'attitude franchement décérébrée : hyperextension de la tête et du corps, qui s'incurvent en arrière, les membres supérieurs se contracturent, les avant-bras en pronation et adduction, hyperflexion du poignet, flexion avec rapprochement des doigts ; hyperextension des membres inférieurs. Si on le soulève pendant l'accès, il est rigide et n'a aucun mouvement spontané.

La passivité est frappante. Il répond assez difficilement à n'importe quel excitant brusque, il conserve la position qui lui a été donnée. D'habitude, il couche sur le dos, les membres inférieurs en hyperextension, les pieds en varus équin, les faces plantaires en dedans, les gros orteils en hyperflexion. Les bras sont étendus, l'avant-bras en hyperpronation, les phalanges des doigts en flexion.

L'enfant ne rit jamais spontanément. Il pleure rarement. Si on le soulève ou le bouge un peu brutale-

ment, il donne un gémissement plaintif. Pas d'attention auditive ou visuelle. Les bruits provoquent difficilement la déviation de la tête, mais, s'ils sont violents, ils déclenchent des réflexes myocloniques.

Les yeux présentent des petits mouvements nystagmiques latéraux. L'enfant a des petits mouvements de succion ; le bâillement existe.

Absence de mouvements volontaires ; hypertonie musculaire généralisée qui devient très accentuée pendant les crises.

Réflexes tendineux nets. Réflexe cutané plantaire en extension. Babinski positif avec flexion de la jambe.

L'attouchement de l'abdomen produit de l'hyperextension et de l'adduction des jambes.

L'excitation de l'hypoténar provoque l'hyperflexion des doigts (mouvement de préhension habituel).

L'excitation de la peau de la paroi abdominale entraîne l'adduction, extension de quatre membres avec rotation interne.

Réflexes d'automatisme médullaire nets : le pincement de la face dorsale du pied provoque la triple flexion de la jambe (Babinski positif).

L'abaissement des orteils (Pierre Marie-Foix) donne une réaction positive, parfois accompagnée d'hyperextension de la jambe.

Les réflexes toniques de posture : l'allongement croisé (crossed-extension) et stepping réflexe, sont présents.

Les réflexes acoustiques sont nets ; à une excitation légère, on voit l'hyperextension avec adduction des jambes et parfois une élévation des deux bras, ou même, si le bruit est plus violent, une hyperextension des jambes, du tronc et de la tête avec clignements des yeux et ouverture de la bouche.

Réflexes d'attitude. L'élévation probatrice des bras avec hyperextension des membres inférieurs se produit en tournant l'enfant, en le relevant, ou en l'abaissant, ou en le basculant.

Les réflexes segmentaires (spinales), sagittaux (toniques cervicales), spatiales (labyrinthiques) correspondent aux réflexes d'automatisme médullaire, toniques profonds du cou, toniques vestibulaires (Magnus et Kleijn) présents. Les réflexes toniques du cou sont évidents. La rotation brusque de la tête à droite provoque une élévation et une extension des deux bras en pronation et une hyperextension des deux jambes.

Réflexe de Moro-Freudenberg : 1° la réaction de rotation : la rotation rapide ne déclenche pas chez l'enfant l'extension avec abduction des quatre membres ; 2° si on laisse brusquement tomber de haut en bas, l'enfant tenu horizontalement, les bras s'étendent, les doigts s'ouvrent ; si on le monte, les bras se replient, les membres inférieurs en hyperextension (réaction du Lift positive) ; 3° la réaction de progression : le corps dans une attitude tonique d'apprêt au saut n'est pas réalisable.

Réflexe de Brudzinski négatif : la flexion forcée de la tête sur la poitrine n'entraîne pas la flexion des jambes, de même que l'extension de la tête n'entraîne pas celle des jambes.

Si on retourne l'enfant du décubitus dorsal sur le ventre, les jambes présentent un mouvement tonique d'extension, les bras, une élévation avec pronation. En le mettant horizontalement dans la main en décubitus ventral, les membres sont en hyperextension (réflexe de Landau positif).

Réflexe tonique optique de Peiper présent : l'éclairage brusque des yeux provoque le rejet brusque de la tête avec le corps en opistothonos.

Si on tourne l'enfant autour d'un axe passant par le diamètre bitrochantérien, les bras sont en adduction, les avant-bras en pronation, les doigts, pouce et index, notamment en hyperextension.

Si on abaisse la tête, les membres se contracturent dans une vraie phase tonique qui cesse au moment où on lui imprime un mouvement inverse.

Réflexes acoustiques nets : un bruit brusque produit hyperextension, abduction, puis adduction des jambes, élévation des membres supérieurs et extension, hyperextension du tronc, de la tête, clignements des paupières, déviation de la tête et ouverture de la bouche.

Ponction lombaire : liquide clair, 1-2 lymphocytes par millimètre cube ; Bordet-Wassermann, Pandy, Weichbrodt, Guillain, négatives.

Signes ophtalmologiques : dans le fond de l'œil, on observe une dépigmentation autour de la macula lutea. Il y a de la dégénérescence rétinienne et de l'atrophie optique.

Les signes neuro-psychiques adjoints aux signes ophtalmologiques peuvent nous autoriser à admettre qu'il s'agit d'une idiotie amaurotique, depuis qu'on admet des idioties amaurotiques vraies sans amaurose.

Les troubles décrits indiquent une libération fonctionnelle intense du mésocéphale et une rupture des connexions cortico-mésencéphaliques.

Les excitations cutanées, auditives, etc., déclenchent des mouvements automatiques qui font part d'une attitude décérébrée ou d'un accès tonique.

Les mouvements réactionnels sont semblables à ceux de la crise d'épilepsie tonique.

Les accès toniques sont de vraies tentatives de décérébration dues à un éréthisme passager de centres sous-mésocéphaliques ; si la désintégration du système nerveux était plus profonde, cet éréthisme pourrait devenir permanent et réaliser l'état de rigidité décérébrée, comme dans le cas de MM. les professeurs Marinescu et Radovici, où la phase de rigidité fut précédée d'une phase hypotonique.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Comment utiliser l'insuline-protamine-zinc ?

I.-M. Rabinovitch (*Canadian Med. Assoc. Journ.*, vol. XLI, nº 1, juillet 1939, p. 5) rappelle les *dangers* que peut faire courir l'insuline-protamine-zinc (I. P. Z.), qui sont analogues à ceux de l'insuline ordinaire, mais peuvent survenir d'une manière plus imprévue, et exigent, dès lors, plus de précautions et de surveillance encore, pour les éviter. Les cas de mort sont rares, mais les symptômes alarmants ont été relativement fréquents.

Ces accidents surviennent principalement chez les diabétiques avec dénutrition et déshydratation, avec diarrhée, chez les diabétiques jeunes, chez les femmes en lactation ; ils sont plus fréquents avec l'emploi de doses fortes et il faut tenir compte de la possibilité d'une idiosyncrasie. Les régimes riches en hydrates de carbone augmentent cette sensibilité à l'insuline ; les régimes riches en graisse et surtout l'infection favorisent l'insulino-résistance : une dose d'insuline à peine suffisante pour maintenir la glycémie dans des limites normales peut suffire à déterminer des accidents hypoglycémiques très sérieux, en cas d'infection persistante.

Avec l'I. P. Z., le nombre des injections est réduit et les accidents d'hypoglycémie sont en général moins fréquents et moins graves qu'avec l'insuline ordinaire. On lui a reproché de ne pas pouvoir réduire la glycosurie post-prandiale, mais il semble que le fait tienne à des particularités individuelles plutôt qu'à l'I. P. Z. elle-même. Par contre, avec celle-ci, les accidents surviennent à une heure plus tardive et la perte de connaissance peut survenir, sans être précédée de céphalée, nausées ou vomissements, asthénie, amnésie, somnolence, tous syndromes habituels avec l'insuline ordinaire. Les crises d'hypoglycémie, du fait de la lenteur de libération de l'insuline, ont tendance à se répéter. Aussi est-il prudent d'interdire les exercices musculaires violents aux malades recevant de l'I. P. Z. et de leur recommander de toujours avoir sous la main un morceau de sucre qu'ils pourront absorber dès les premières manifestations hypoglycémiques qui pourraient survenir à la suite d'une fatigue physique.

Les réactions d'ordre allergique provoquées par l'I. P. Z. ont tendance à disparaître spontanément, tout comme celles provoquées par l'insuline ordinaire.

G.-G. Lopez (*Vida Nueva*, de La Havane, t. XLIV, nº 1, 15 juillet 1939, p. 13) rappelle les différents modes d'emploi de l'I. P. Z. *en association avec l'insuline ordinaire*, préconisés par différents auteurs (Kepler, Collens, Newcomb) en présence de formes sévères ou compliquées du diabète, surtout chez les enfants, précisément pour éviter les accidents signalés ci-dessus. Dans ces différents cas, il prescrit une injection d'insuline ordinaire avant le déjeuner et une injection combinée d'I. P. Z. et d'insuline ordinaire avant le dîner. Cette méthode lui a permis, dans plusieurs cas, de contrebalancer utilement le caractère capricieux de l'action de l'I. P. Z. seule, conséquence probable des différences de rapidité de son absorption. Il conseille d'y recourir quand les autres méthodes n'ont pas donné de résultats satisfaisants, en cas, en particulier, de fortes glycosuries s'accompagnant de réactions hypoglycémiques brutales. Elle permet de donner un régime plus large à des diabétiques graves avec mauvais état général, où d'augmenter le taux des hydrates de carbone chez des sujets présentant par ailleurs une insuffisance rénale, cardio-vasculaire ou hépatique. Elle est également utile comme étape intermédiaire, soit après un coma, soit après une intervention chirurgicale.

M. Poumailloux.

Action des hormones féminines sur les animaux mâles.

Dans une série de travaux qu'il a entrepris depuis 1935, De Jongh a établi que l'*œstrone* (synonyme international de la folliculine) possède un effet « inhibiteur » vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone mâle, en même temps qu'un effet « paradoxal » de développement sur le canal excréteur des vésicules séminales et le tissu conjonctif entourant le canal déférent. Ce double effet est supprimé par l'emploi de l'hormone mâle elle-même, et ces deux actions différentes peuvent être mises à profit, l'une pour le traitement de l'hypertrophie de la prostate chez l'homme, l'autre pour sa production expérimentale. Les différents dérivés synthétiques ne possèdent d'ailleurs pas tous une action également intense : les esters de la testostérone sont tant expérimentalement que chez l'homme plus actifs que la testostérone pure, et celle-ci l'est davantage que l'androstérone. S.-E. de Jongh, A. Querido et L.-M. Stolte (*Arch. intern. de Pharmacodynamie*, t. LXII, fasc. 4, 31 août 1939, p. 390) étudient maintenant le mode d'action sur les organes mâles de la *progestérone* (synonyme international du corps jaune).

Dans une première série d'expériences, ils ont constaté que la progestérone contre-balançait une partie des effets de l'œstrone sur les organes génitaux mâles, mais non tous : elle supprime la plupart des effets « paradoxaux » de l'œstrone, mais non son action « antimasculine » proprement dite (arrêt de développement des testicules et des vésicules séminales). Comme la testostérone contre-balance, au contraire, cette dernière, mais n'empêche pas le développement anormal du tissu conjonctif autour de l'ampoule du déférent, on ne peut pas considérer que progestérone et testostérone aient une action analogue, mais plutôt une action complémentaire. L'action combinée de la progestérone associée à la testostérone réaliserait donc, d'après les résultats expérimentaux obtenus, le traitement théorique idéal de l'hypertrophie de la prostate, où l'on trouve un développement anormal à la fois des tissus épithéliaux et fibro-musculaires. Toutefois, les doses de progestérone à utiliser dépassent largement nos possibilités actuelles.

M. Poumailloux.

Suture circulaire de la veine porte.

H. STEINDL (*Wien. Klin. Wochens.*, 26 mai 1939, n° 21, p. 511) a réussi, pendant une intervention, à rétablir la continuité de la veine porte (lésée au cours d'un essai de libération d'adhérences sous-hépatiques) par une série de points de suture faits à même le parenchyme hépatique. L'intérêt de cette intervention ne réside pas tant dans sa rareté que dans l'enseignement qu'elle nous apporte sur la circulation portale. Il est possible que le rétablissement du courant circulatoire dans la veine porte n'ait pas été absolument complet ; il a été en tout cas suffisant pour permettre la survie de la malade. Celle-ci a d'ailleurs été facilitée par l'administration prolongée d'un goutte-à-goutte de sérum sucré, dont le but avait été double, ou même triple ; d'une part, de compenser dans une certaine mesure la perte sanguine, de l'autre, de prévenir la formation de thromboses ainsi qu'une insuffisance de nutrition des cellules hépatiques.

M. POUMAILLOUX.

Ptose gastrique et ceinture abdominale.

J.-A. MOUSSEAU (*L'Union médicale du Canada*, t. LXVIII, n° 9, septembre 1939, p. 940) s'élève avec raison contre le diagnostic de « dilatation d'estomac » porté trop facilement, sans aucun examen médical, ou après un examen médical insuffisant. En premier lieu, il n'existe pas un seul type d'estomac normal, mais une multitude d'aspects selon l'âge et le sexe, la conformation physique du thorax et selon les diverses incidences qu'exige une inspection radiologique complète. L'*atonie gastrique* sera le premier stade de la défaillance de la musculature gastrique, mais, pour en arriver là, l'estomac aura déjà subi l'influence de diverses causes, d'ordre inflammatoire, toxique, nerveuse, ou mécanique, voire endocrinienne. L'atonie est dès lors un symptôme associé à d'autres symptômes, mais non une maladie. Les différentes causes qui ont provoqué l'atonie conduisent graduellement au second stade de la défaillance gastrique, la *ptose*, qui, du reste, distincte de l'atonie, va souvent de pair avec elle. La *dilatation*, troisième et dernier stade, résulterait de ces deux états pathologiques antérieurs existant déjà depuis un certain temps.

Au point de vue thérapeutique, la cure de repos complet, quelque difficile qu'elle soit à obtenir, est souvent l'indication la plus urgente et la plus importante. Cette cure facilite l'évacuation pylorique, lutte contre la dépression nerveuse et permet ainsi la réalimentation. L'hypersthénie du plexus solaire est calmée par des sédatifs, géneserine, bromure, sous-nitrate de bismuth ; parfois des toniques généraux ont une répercussion heureuse sur l'estomac, de même que la prostigmine, la physostigmine sur la contractilité musculaire gastrique et intestinale.

Au point de vue alimentaire, peu ou pas de liquides au cours des repas, des viandes grillées, plus tard des biscottes ou du pain séché au four.

Quant aux ceintures orthopédiques, elles comportent autant de contre-indications que d'indications. Pour qu'une ceinture soit utile, il faut que l'organe à refouler soit demeuré mobile et que les plexus nerveux abdominaux ne soient pas hypersensibles. Enfin, il est des cas où la configuration extérieure de l'abdomen, encadré de deux crêtes iliaques proéminentes, s'oppose à l'application utile du moindre appareil. Un examen clinique et radiologique complet est indispensable pour fixer ces différents points.

La suspension chirurgicale du bas-fond gastrique (méthode de Lambret), en utilisant une bandelette aponévrotique du grand droit gauche, aurait donné des résultats satisfaisants, mais elle ne paraît être jusqu'à nouvel ordre qu'une méthode d'exception.

M. POUMAILLOUX.

Hémoptysies cataméniales.

Les hémoptysies cataméniales sont depuis longtemps connues. Classiquement, c'est au cours de la tuberculose fibreuse qu'elles sont le plus fréquentes. MM. H. DURAND et H. MAMOU (*Le Monde médical*, 1er juin 1939) soulignent toutefois la possibilité d'hémoptysies supplémentaires des règles absolument indépendantes de toute lésion de l'appareil respiratoire. Dans l'un et l'autre cas, l'hémoptysie représente une manifestation hémorragique liée, selon les auteurs, à deux ordres de perturbation : d'une part, un état hémogénique passager, prémenstruel ou menstruel, attesté par un allongement du temps de saignement, quelquefois aussi par du purpura et une épreuve du lacet positive ; d'autre part, des troubles endocriniens consistant en une hyperfolliculinie manifeste. Les tentatives thérapeutiques montrent le bien-fondé de cette conception. Alors que le traitement folliculaire exagère à la fois la tendance hémoptoïque et les manifestations cliniques associées, le traitement frénateur de la folliculine les atténue et même les fait disparaître. C'est ainsi que, dans la première observation rapportée, celle d'une femme atteinte de tuberculose fibreuse ancienne, des injections de lutéine, puis d'acétate de testostérone, ont supprimé définitivement les hémoptysies en même temps que les autres symptômes congestifs prémenstruels. Des résultats identiques ont été signalés tout récemment par le professeur CHIRAY et H. MOLLARD (*Presse médicale*, 6 mai 1939) et par CHOUINARD dans sa thèse (Paris, 1939).

M. DURET.

Le Gérant : Dr ANDRÉ ROUX-DESSARPS. 3605-38. — Imprimé en France, par l'Imprimerie CRÉTÉ. CORBEIL.